

Joselyn Rojas, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Fernando Bermúdez, Daniel Aparicio, Judith Faría, Edward Rojas, Gerardo Peña, Luis Acosta, Freddy Finol,

Johan Almarza, Sergia Linares, Marisol Carrillo, Magaly Bustamante.

Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez"
Maracaibo-Estado Zulia

Recibido: 10/10/2007

Aceptado: 15/12/2007

Resumen

La interacción entre el ambiente y la genética durante la evolución de la especie humana ha predisuesto al padecimiento de muchas enfermedades crónico-degenerativas comunes de nuestra sociedad occidentalizada. El genotipo "Thrifty", producto de la adaptación del hombre paleolítico y neolítico al medio, se caracteriza por hiperinsulinemia sin inhibición de la gluconeogénesis, que, aunada al estilo de vida condiciona el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Múltiples hipótesis intentan explicar la elevada morbimortalidad por ECV en los diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, las poblaciones afro-americanas presentan isoformas de proteínas desacoplantes relacionados con bajo gasto energético basal y metabolismo oxidativo de los ácidos grasos (AG) disminuido, así como una concentración elevada de Lipoproteína(a) y alta sensibilidad a la sal. La población asiática posee numerosos factores de riesgos cardiovasculares contrarrestados en parte por una dieta rica en PUFA's ω -3. No obstante, los indio-asiáticos aún teniendo una dieta baja en AG saturados, presentan alta prevalencia de ECV, lo que se ha tratado de explicar por la expresión de un genotipo "Thrifty". Las poblaciones hispánicas caracterizadas por su origen multirracial presentan alta incidencia de obesidad y diabetes relacionada a leptinorresistencia e insulinoresistencia, con hiperinsulinemia compensadora –de duración variable- que aparentemente precede a la hipertensión arterial esencial. En poblaciones indígenas norteamericanas como los Pima se observa la prevalencia más alta de diabetes a nivel mundial, sugiriéndose una conexión con el gen de la PPP1R3, niveles de TNF- α elevados e IL-6, entre otros.

Palabras clave: Factores de Riesgo, Enfermedad Cardiovascular, etnias, genotipo ahorrativo, fenotipo ahorrativo.

Abstract

Environment and genetic interaction during human evolution has predisposed chronic-degenerative diseases development in our society. "Thrifty" genotype, is a consequence derived from human being adaptation to Paleolithic and Neolithic environment combined with occidental life style, which is characterized by hyperinsulinemia without a gluconeogenesis inhibition, resulting in cardiovascular diseases and diabetes mellitus. Many hypotheses were formulated to explain high diversity rates in coronary artery disease according to different ethnic groups. For example, Afro-American populations present uncoupling proteins isoforms related to lower resting energy expenditure and oxidative metabolism of fatty acids diminished. In addition they have elevated Lipoprotein (a) concentration and high salt sensitivity which are just some of the influential factors in CAD pathogenesis. Asian population has numerous cardiovascular risks factors partly inhibited by a polyunsaturated fatty acids ω -3 rich diet. However, Asiatic Indians still having a low saturated fatty acids diet, but display high CAD prevalence, agreeing with "thrifty" genotype expression hypotheses. Hispanic populations characterized by multiracial origin exhibit both, high obesity and diabetes prevalence associated with leptin and insulin resistance plus hyperinsulinemia, conditions that apparently precedes high blood pressure. North American Pima Indians show the world highest type 2 diabetes mellitus prevalence, apparently related to PPP1R3 gene, TNF- α and IL-6 high levels, sedentary life style and changes in diet composition and caloric density.

Key Words: Risk Factors, Cardiovascular Disease, ethnicity, thrifty genotype, thrifty phenotype.

El concepto médico de etnia y raza ha sido un tema controversial. Etnia es un grupo de individuos que comparten un mismo origen ancestral, historia y cultura, resaltando más los factores socioculturales que los biológicos de la población. La raza se define de acuerdo a las características fenotípicas y fisiológicas propias de cada uno de los grupos de seres humanos, sin embargo, Williams¹ plantea que la raza involucra factores biológicos, geográficos, culturales, económicos, ventajas sociopolíticas y el impacto de éstas sobre la salud. Williams clasificó varios grupos raciales: negros, blancos no hispánicos, asiáticos (asiáticos, isleños del Pacífico e indios asiáticos), hispánicos, indígenas norteamericanos y esquimales, los cuales en conjunto han sido utilizados para el análisis del impacto de la raza sobre el perfil cardiovascular humano.

El estudio de Framingham², llevado a cabo desde hace más de 50 años en los Estados Unidos ha dilucidado que los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, los cuales son:

- I) **Edad**, debido a que los efectos deletéreos de la aterosclerosis aumentan con la misma.
- II) **Dislipidemia**, caracterizada por cifras elevadas de LDL (>130mg/dl) y colesterol total (>200 mg/dl) con niveles disminuidos de HDL (<35 mg/dl).
- III) **Hipertensión Arterial**, en cifras mayores 140/90 mmHg.
- IV) **Diabetes**, debido a los efectos de la hiperglicemia, de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia sobre la macro y microvasculatura.
- V) **Homocisteína**, por su potencial citotóxico y aterogénico sobre el endotelio.
- VI) Alteraciones del **perfil de coagulación**, debido a que propicia eventos trombóticos en las placas ateroescleróticas.
- VII) **Obesidad**, ya que favorece la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Enfermedad Hipertensiva Esencial (EHE) y dislipidemia. Igualmente, el tejido adiposo es una fuente importante de PAI-1.
- VII) **El tabaquismo y el sedentarismo**.

La raza circunscribe a un grupo de factores genéticos, ambientales y nutricionales propios de un grupo de individuos que han mantenido este patrón desde sus orígenes, permitiendo un modelado metabólico capaz de adaptarse a las exigencias del medio interno y externo. Estos cambios en general son progresivos y lentos, tomando miles de años su consolidación. La raza, por lo tanto, es capaz de influenciar la tasa de

morbilidad al promover el desarrollo de los factores de riesgo que mencionados, cuando el individuo es desconectado del entorno y las condiciones a las que se adaptó primigeniamente. De hecho, estos casos han sido reportados en la literatura ampliamente: el incremento desmedido de la prevalencia de enfermedad cardiovascular entre los chinos-asiáticos y chinos-americanos, el incremento en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en los aborígenes australianos cuando emigran a las grandes ciudades así como el caso de la mayoría de las etnias indígenas norteamericanas.

Evolución del Hombre: Ambiente, nutrición y adaptación

Aunque no es el propósito de este artículo, el conocimiento sobre la evolución del hombre lleva consigo las herramientas necesarias para entender los cambios nutricionales y la adaptación del metabolismo ocurridos desde los primeros hombres que colonizaron el planeta.

La Tierra

Se calcula que la Tierra tiene unos 4.650 millones de años³. Las rocas más antiguas que se conocen tienen unos 4.000 millones años y se caracterizan por no poseer fósiles (Guayana Venezolana). Las piedras o rocas de los últimos 600 millones de años contienen fósiles que han permitido realizar la estratificación del tiempo geológico en dos grandes períodos: el precámbrico y el fanerozoico. El primero se caracteriza por la formación geológica y atmosférica de la Tierra, mientras que el segundo contempla la explosión de la vida terrestre. La era fanerozoica se divide en varios períodos que van desde el cámbrico (570-510 millones de años) hasta el cuaternario (1,64 millones de años hasta la actualidad). En el período terciario (65 – 1,64 millones de años) se rompe el enlace entre América del Norte y Europa formándose su unión con América del Sur, desaparecen la mayoría de los reptiles, se expande la diversidad biológica de los mamíferos y aparecen animales parecidos a los caballos actuales, rinocerontes, tapires, rumiantes, ballenas, ancestros de elefantes y al final del período surgen los antropoides (semejantes a los humanos). Durante el período cuaternario el hemisferio norte estaba cubierto de hielo y los fósiles ponen de manifiesto la presencia de otros animales prehumanos en el centro y sur de África, China y Java, mientras que el así denominado humano moderno (*Homo sapiens sapiens*) aparece al final de este período (pleistoceno), especialmente en la región del estrecho de Bering y de América.

El Hombre

Los seres humanos pertenecen al orden de los Primates⁴, clase de los Mamíferos, Familia Hominidae (en la que se incluyen los antepasados extintos del género *Homo*), Subfamilia Homininae (homininos), Género *Homo*, Especie *Homo sapiens sapiens*. Los fósiles permiten crear una representación de la evolución

hacia el hombre moderno, la cual se encuentra entre los géneros Australopithecus y Homo quienes aparecieron hace aproximadamente 5 millones de años⁵ (Figura 1 y 2). Los primeros Australopithecus surgieron hace 4,5 millones de años y se caracterizaron por una postura erguida y una locomoción bípeda por lo que obviamente pertenecen al grupo homínidos, los cuales han sido divididos en dos subtipos: los robustos (*A. aethiopicus*, *A. robustus* y *A. boisei*) y los ligeros (*A. afarensis*, *A. africanus* y *A. anamensis*). Hace 2,5 millones de años sucedió una interrupción en la línea de proto-humanos, la cual se dividió en dos segmentos: el primero (*A. africanus*), que evolucionó al género Homo, y el segundo, que se transformó en otras especies del género que luego se extinguieron. La transición entre el *A. africanus* hacia el Homo debió producirse hace 2,7 a 2,3 millones de años, dejando a su paso una serie de fósiles que muestran el desarrollo craneal y dentario necesario para hacer el salto hacia el género Homo.

Figura 1. Mapa de la evolución del hombre propuesto para el año 2007. Ver explicación en el texto

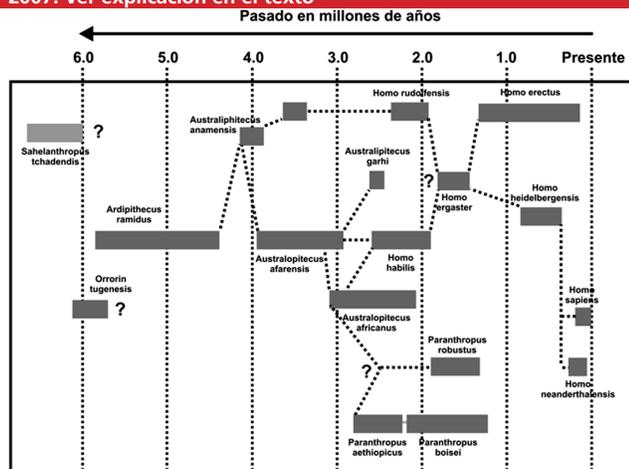
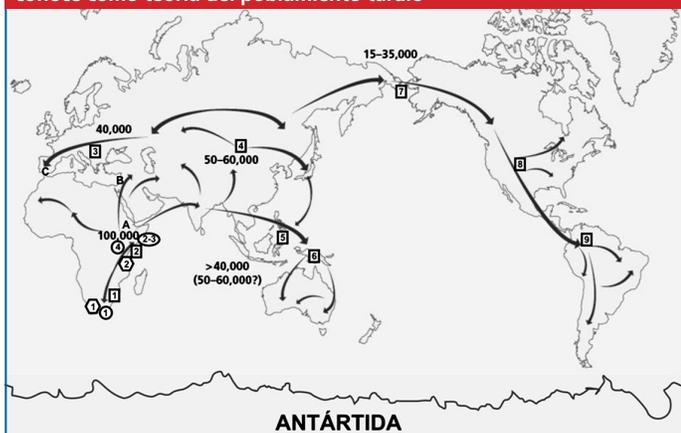


Figura 2. Evolución del hombre y su dispersión desde África. Nótese el paso hacia América a través del estrecho de Bering, generando la cultura Clovis (8) en América del Norte, expandiéndose luego a centro y sur-América (9). Esta expansión humana procedente de "Beringia" se conoce como teoría del poblamiento tardío



Círculos Blancos: Australopithecus (4,5 millones de años). 1: *A. robustus*; 2: *A. boisei*; 3: *A. anamensis*; 4 *A. Afarensis* ("Lucy" 2,6 millones de años). Hexágonos: Homo habilis, (2 millones de años). 1: Sterkfontein; 2: Garganta de Olduvai. Cuadrados: Homo erectus 1: Swatkrans (1,5 millones de años); 2: Niño de Turkana (1,6 millones de años); 3: Hombre de Damasi. Cuadrados: 4,5,6 Homo Neanderthalensis y Homo sapiens. Sitios con hallazgos de Herramientas, A: Gona (2,5-2,6 millones de años); B: Ubeidiya (1,4 millones de años); C: Atapuerca (780 mil años).

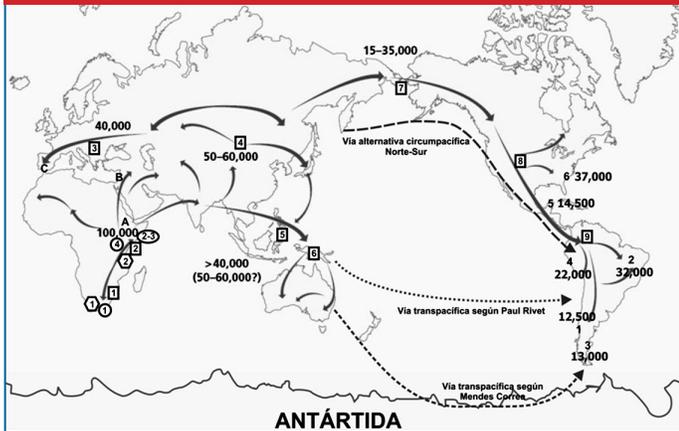
Durante el Paleolítico Inferior apareció el Homo habilis (Tanzania, Malawi, Etiopía y Kenia), nombre designado debido a su habilidad para modelar la piedra, creando herramientas tipo "choppers" (tallado monofacial) y "chopping tools" (tallado bifacial), los cuales eran usados para moldear una serie de útiles rudimentarios con punta o filo en una sola cara con los que cortaban o perforaban. El Homo erectus apareció hace unos 1,8 a 1,9 millones en el sur de África, caracterizándose tanto por la técnica del tallado bifacial para producir herramientas largas, filosas y puntiagudas, con un extremo engrosado a manera de cabeza de martillo así como por el dominio del fuego. A partir del Paleolítico Medio se inicia la primera oleada o expansión poblacional del Homo erectus, desde África hasta Europa y Asia. En esta última región un grupo evolucionó hacia lo que se conoce como Hombre de Neandertal (Homo sapiens neanderthalis), nombre que recibe por el sitio en donde fue hallado por primera vez, el Valle de Neander, en Alemania. Eran de esqueleto robusto, tronco largo y piernas cortas, con una gran capacidad cúbica craneal, adaptada al frío extremo y capaz de atravesar el hemisferio norte durante el cuaternario. El otro grupo de los H. erectus conquistó Eurasia aumentando su capacidad craneal (1250 cm³). Descendientes de esta especie fueron descubiertos en las cuevas de Java, en Indonesia, región que ocuparon hace aproximadamente 50.000 a 35.000 años. Al final del Paleolítico Medio y el inicio del Paleolítico Superior se produce la segunda oleada desde África, protagonizada por los Homo sapiens sapiens, llamado Cro-magnon, lo que aconteció hace unos 300.000 a 200.000 años, sustituyendo a las poblaciones más primitivas de Homo. Eaton y Eaton⁶ establecieron que aunque los Cro-magnon y los humanos actuales tienen diferencias fenotípicas, genéticamente no se diferencian de los primeros humanos anatómicamente modernos, aunque existe entre ellos más de 40.000 años de diferencia (Figura 3).

La transición del paleolítico medio hacia el paleolítico superior se considera uno de los mayores eventos en la prehistoria del hombre, por lo que resaltaremos algunos puntos importantes⁵: 1) Los instrumentos líticos como las navajas prismáticas afiladas por ambos lados y la creación del arte rupestre constituyen la estampa de su desarrollo. 2) Los huesos fueron utilizados para la producción de instrumentos para rituales y para el uso diario. 3) Aparecieron instrumentos para triturar y moler, por lo que las plantas jugaron un papel importante en la dieta mediterránea y africana. 4) Los instrumentos de caza mejoraron con la creación de arcos, flechas, lanzas y "boomerang", lo cual facilitó la caza de animales a distancia, consagrándose como los grandes cazadores-recolectores.

El Neolítico se asocia a la aparición del uso de la cerámica, la agricultura, la vida sedentaria, y los instrumentos con piedra pulida. La cerámica apareció hace unos 30.000 años en Australia, lo cual coincidió con la utilización del fuego para la cocción de

los alimentos (animales, raíces, etc.). Esta técnica data de hace unos 16.000 años en Japón. Posteriormente, la agricultura surgió hace unos 10.000 años, con la creación de instrumentos para arar la tierra, técnicas para preparar alimentos, domesticación del ganado vacuno, porcino y caprino, lo que impactó el tamaño corporal, la salud y la costumbre de ingerir alimentos lácteos. El sedentarismo aparece justo antes del neolítico en los últimos años de la era glacial, cuando las poblaciones modificaron sus patrones migratorios, asentándose y multiplicándose con rapidez, ya que el sedentarismo aunado a la presencia de una fuente fija de alimentos, aseguró un mayor y mejor período de fertilidad a la mujer moderna por estar mejor alimentada.

Figura 3: Evolución del hombre y su dispersión hacia América a través del estrecho de Bering y por vías alternativas. Esta expansión humana no procedente de "Beringia" se conoce como teoría del poblamiento temprano. Observe que en Sur América y Norteamérica se han encontrado restos humanos con edad igual o mayor a los hallados en sitios de la cultura Clovis



1) Monte Verde, suroeste de Puerto Montt, Chile. Antigüedad: 12.500 años adP en Monte Verde II; 33.000 años adP en Monte Verde I. Es el sitio pre-Clovis más reconocido en la actualidad (2006). Por su antigüedad, su ubicación en el otro extremo del continente, y la ausencia de similitudes con la cultura Clovis, su reconocimiento significó el fin del consenso Clovis. 2) Pedra Furada, al este de Piauí, Brasil. Antigüedad entre 32.000 y 100.000 años adP. La antigüedad planteada cuestiona todas las teorías, incluso las de la salida del hombre de África y las rutas migratorias asiáticas. Abre la hipótesis de un poblamiento original de Sudamérica directamente de África, pero este no debería ser posible por ancestros de los hombres modernos; ya que los hombres modernos, genéticamente indican un antepasado común masculino de origen africano menor a 70.000 años. Todo esto hace que la fecha de 100.000 años adP sea cuestionada. 3) Piedra Museo, a 250 km de Pico Truncado, Santa Cruz, Argentina. Antigüedad humana detectada: casi 13.000 años adP. Abre la hipótesis de un poblamiento original de América en el sur proveniente de Australia, vía la Antártida (teoría Méndes Correa). 4) Paccaicasa (Ayacucho, Perú). Puntas de proyectil, raspadores, cuchillos de 17.000 años, aproximadamente. El antropólogo Mc Neish opina que estos inmigrantes llegaron a los Andes peruanos hace 22.000 años. 5) Cavernas de Tulum, sistema de cuevas sumergidas y ríos subterráneos en la zona de Tulum, estado de Quintana Roo, península de Yucatán, México, con una antigüedad de 14.500 años adP. 6) Topper, a lo largo del Río Savannah, en el Condado de Allendale, Carolina del Sur, USA. Con antigüedad entre 50.000 años adP y 37.000 años adP. La antigüedad planteada cuestiona también la teoría de poblamiento original por el puente de Beringia.

Nutrición

Eaton y Eaton⁶ plantean que los patrones nutricionales del paleolítico humano influenciaron la evolución genética durante un período del tiempo a través del cual las características del hombre actual estaban terminando de ser establecidas, por lo que nuestro genoma ha cambiado muy poco desde esa época. Por este motivo dichos autores proponen que el ser humano actual es "un homínido de la edad de piedra adaptado para el régimen dietético del paleo-

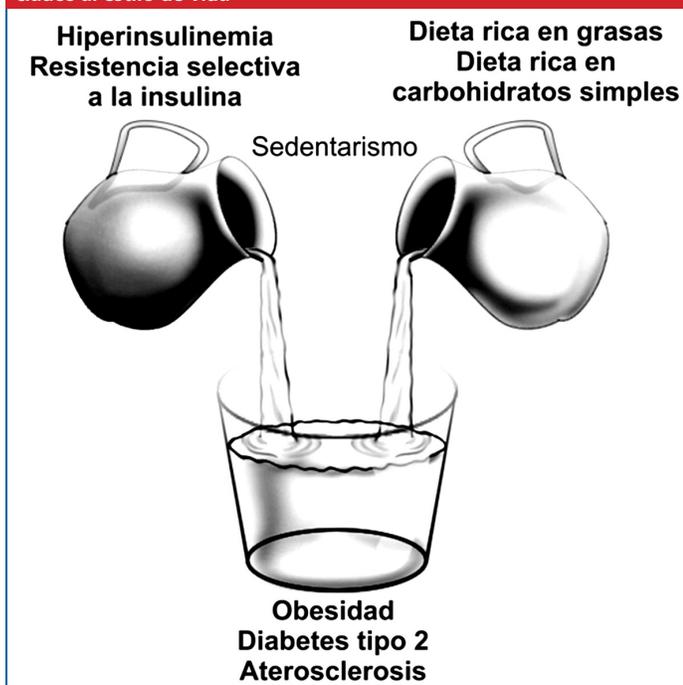
lítico". Sin embargo, la alimentación actual difiere de la del paleolítico en que el hombre no obtiene muchos de los alimentos directamente de su fuente original (animal, vegetal), sino que el alimento pasa por un procesamiento, en el cual se modifica física y químicamente, que da como resultado un alimento modificado en su contenido y densidad calórica. A este hecho debe sumársele que ya no es necesario recorrer grandes distancias y realizar esfuerzo físico importante para conseguirlo.

Como se indicó en el apartado anterior, los individuos del paleolítico superior eran excelentes cazadores-recolectores debido al avance en la manufactura de las armas usadas en la caza, por lo que su dieta y estilo de vida eran característicos⁷:

- 1) Las sociedades cazadores-recolectores son omnívoros, obteniendo su alimento a partir de plantas (raíces tuberosas, semillas, frutas, nueces) y animales salvajes (mamíferos, aves, reptiles, especies marinas).
- 2) Los animales salvajes contienen menor cantidad de grasa en su carcasa e intraabdominalmente, constituida principalmente por ácidos grasos poliinsaturados $\omega-6$ y $\omega-3$, a diferencia de los animales domesticados en el neolítico (ganado vacuno, porcino y caprino), los cuales tienen una capa de grasa debajo de la piel, en el abdomen, dentro y alrededor de los músculos. Esta polarización de la grasa en dichos animales no se observa en las aves, en las cuales la grasa se encuentra interfibra.
- 3) Los carbohidratos provenían de las plantas recolectadas, especialmente de las frutas, y de la miel, ricas además en proteínas, fibra, vitaminas, potasio, magnesio y calcio.
- 4) La actividad física involucraba la caminata y el trote a medianas o largas distancias tanto en la caza como en el transporte de la presa, la búsqueda y recolección de plantas, la tala y recolección de leña para la cocción.
- 5) El patrón de ingesta se basaba en la abundancia y la escasez. Durante los periodos de abundancia el alimento se consumía en grandes cantidades al momento de ser obtenida, especialmente la carne. Los ciclos de abundancia y escasez no eran exclusivos de los cazadores-recolectores del paleolítico, ya que los individuos del neolítico perdían sus cosechas por inundaciones, sequías y plagas por lo que también compartían el patrón de ingesta abundante al momento de la recolecta, mientras que durante la pérdida de la cosecha, la hambruna abrumó a los agricultores. Estas variaciones de accesibilidad de comida ejercieron una presión selectiva sobre el metabolismo intermediario. Al mismo tiempo, geográficamente, estos hombres modernos avanzaban y colonizaban el planeta, atravesando el estrecho de Bering hasta llegar a Norteamérica. Los cambios en

el metabolismo requerían de una buena capacidad de transformar la proteína de la dieta en glucosa, así como un eficiente almacén de grasa que estuviese disponible en momentos de hambruna, por lo que estos sujetos desarrollaron una gluconeogénesis moderadamente insensible a las acciones supresoras de la insulina con una lipógenesis hepática sensible a la estimulación de la misma (Figura 4). Por tanto, el perfil metabólico era un estado de hiperinsulinemia con insulinoresistencia selectiva, el cual ha sido denominado genotipo “thrifty”⁷⁻⁸ (genotipo “frugal”). Sin embargo, cuando los paleolíticos y neolíticos se instalaron en el nuevo mundo, encontraron una fuente abundante y permanente de alimentos, lo que tornó estos rasgos en su contra favoreciendo entonces la aparición de la obesidad, la diabetes y otras enfermedades ateroscleróticas cardiovasculares. Se ha establecido que la expresión del genotipo “thrifty” es quizá la causa genética evolutiva responsable de que los indígenas Pima y otros indígenas americanos⁹⁻¹⁰ tengan en la actualidad elevada incidencia de obesidad y de DM2. Igualmente, puede explicar porque la occidentalización de los individuos asiáticos termina en incremento de las tasas de morbilidad cardiovascular. El término fenotipo frugal se aplica para aquellos individuos nacidos con malnutrición fetal quienes desarrollan obesidad y diabetes mellitus de forma prematura, llegando a aparecer durante la adolescencia e incluso durante la niñez.

Figura 4: Asociación entre el genotipo frugal y factores de riesgo asociados al estilo de vida



Ver explicación en el texto

A pesar de la aceptación de la teoría frugal, otros investigadores como Baschetti¹¹ plantean que la razón de la pandemia de DM2 en la mayoría de las poblaciones occidentales actuales se debe al consumo de alimentos no naturales. El investigador italiano explica

que cuando un individuo adopta los hábitos nutricionales occidentales está consumiendo alimentos con gran cantidad de grasa y sacarosa, lo cual supera el límite fisiológico impuesto por la evolución del consumo total de energía (4,18 MJ/L), y como el genotipo de los humanos modernos está adaptado a un ambiente nutricional bajo en grasa y energía, estas nuevas comidas ponen a prueba y hacen flaquear al metabolismo intermediario, culminando en el desarrollo de obesidad, DM2 y aterosclerosis.

La dieta occidental¹² con excepción de la mediterránea tiene más desventajas que ventajas debido a su alto contenido de ácidos grasos saturados y sacarosa, elevando el volumen del tejido graso (obesidad) y los niveles de colesterol de LDL. Esta teoría ha sido comprobada en varios modelos animales, como en el trabajo de Merat y colaboradores¹³. En éste se estudió a un grupo de ratas alimentadas con productos comerciales para esta especie, otro grupo con una dieta alta en fructosa y finalmente otro con una dieta tipo occidental rica en grasa. Estos investigadores reportan que el grupo alimentado con una dieta alta en grasa presentó un mayor grado de aterosclerosis, aumento de peso y niveles más altos de glucosa e insulina plasmática, por lo que concluyen que la dieta occidental no sólo estimula la aterogénesis sino que también induce obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.

Si entonces tomamos en cuenta un genotipo frugal, el cual establece insulinoresistencia selectiva con una gluconeogénesis y lipogénesis hepática muy activas más la presencia de una dieta tipo occidental con disminución en la actividad física, no es de extrañar la producción de un resultado devastador para el organismo que hoy conocemos como Síndrome Metabólico (Figura 4).

Genética de las Poblaciones

La genética de las poblaciones es el estudio de la distribución de los genes en la población y de los factores que mantienen o cambian la frecuencia de genes y genotipos de generación en generación, siendo pilar fundamental en el estudio de la evolución humana y el mapeo genético¹⁴.

La genética de las enfermedades monogénicas (tipo mendelianas) se ha basado en la búsqueda de la herencia de la condición y los alelos defectuosos en las familias afectadas. Sin embargo, el estudio de enfermedades genéticamente complejas y comunes como el asma, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad neuropsiquiátrica y cáncer puede no ser igual al de las enfermedades con patrón mendeliano, por lo que se utiliza el método de “linkage disequilibrium”¹⁵ (LD) o el desequilibrio de unión, en el cual la búsqueda de los alelos defectuosos se realiza mediante marcadores genéticos, generalmente genes de tipo polimórfico (la presencia de dos o más

alternativas fenotípicas de alta frecuencia, en la que dicha variación no puede ser el producto de mutaciones aisladas). El LD se refiere entonces a la aparición de genes para cierta enfermedad, que se acompaña de alelos polimórficos como marcadores de unión, encontrándose ambos en el mismo cromosoma a pocos pares de bases de distancia, y que se han originado de un ancestro común.

Además de conocer los genes involucrados en las enfermedades comunes, es importante entender el control genético de las mismas¹⁵, en los que los alelos asociados a éstas pueden tener tres comportamientos: 1) Los alelos raros son generalmente específicos para una población; 2) Los alelos comunes se encuentran en varias poblaciones; y 3) Los alelos para las enfermedades comunes pueden estar en discordancia con el ambiente, que es el caso de las enfermedades genéticamente complejas. Este último puede ser ejemplificado con el subtipo $\epsilon 4$ de la apo E, el cual tiene una frecuencia del 10%, y es factor de riesgo para enfermedad coronaria¹⁶ y Alzheimer¹⁷. La frecuencia de aparición de la apo E $\epsilon 4$ es más baja en el medio rural y más elevada en poblaciones donde la dieta es extremadamente calórica, comportándose como un gen frugal en ambientes de nutrición altamente energéticos¹⁵.

La paradoja africana

La morbimortalidad cardiovascular dentro de los afroamericanos es un problema de salud pública, que involucra ciertas paradojas, como el metabolismo más eficiente de la homocisteína¹⁸ (nivel normal de este aminoácido) y menor grado de aterosclerosis coronaria¹⁹. Se han propuesto varias ideas para explicar esto²⁰⁻²¹: 1) Los factores sociales relacionados con este grupo racial, el cual en general tiene un menor status socioeconómico y en consecuencia un acceso limitado al tratamiento médico; 2) La asociación de enfermedades de alta prevalencia en afro-americanos como la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la HTA y la obesidad.

Obesidad

La relación entre la raza negra y la obesidad ha conducido a la realización de varios estudios genéticos y no genéticos para poder explicar esta asociación, entre los cuales tenemos:

Metabolismo energético

La obesidad es el resultado de un desbalance entre la ingesta (accesibilidad al alimento, tipo de comida, frecuencia y cantidad de comidas) y el gasto de energía, este último está determinado por una serie de eventos metabólicos destinados a la termogénesis, gasto metabólico basal, y gasto energético basal. Los genes²² que regulan el gasto energético han sido implicados en la patogenia de la obesidad en la mujer afroamericana²³, entre ellos tenemos a las proteínas desacoplantes²⁴ (UCPs; siglas en inglés de "Uncoupling Proteins"), las cuales permiten la traslo-

cación de protones hacia la membrana interna de la mitocondria sin que estos sean utilizados por la ATP sintasa, conduciendo a la producción de calor sin la síntesis de ATP. El locus (ubicación del gen) de la UCP se encuentra en el cromosoma 11 (11p13). Existen tres tipos de UCP: 1) La UCP1, expresada solamente en el tejido adiposo pardo para la termogénesis; 2) La UCP2, que se expresa en el tejido linfóide, bazo y tracto gastrointestinal; 3) Por último, la UCP3, ubicada en el músculo esquelético. Kimm y colaboradores²⁵ analizaron el gasto energético basal (GEB) en adolescentes afroamericanas y blancas, en relación a polimorfismos del gen para UCP2 y UCP3, concluyendo que las adolescentes afroamericanas presentan un GEB más bajo asociado al alelo UCP3 alelo C del exón 5, en la cual, las homocigotas presentaron la tasa más baja de GEB, con una ligera asociación entre la masa de tejido adiposo y el alelo. Yanovski y colaboradores²⁶ estudiaron el GEB y alelos de la UCP2 en un grupo de niños de raza negra, blanca y asiática, obteniendo una relación significativa entre el alelo 3'-UTR de la UCP2 exón 8 y el índice de masa corporal (IMC) en los tres grupos étnicos.

Hickner y colaboradores²⁷ estudiaron el metabolismo oxidativo de los ácidos grasos en respuesta al ejercicio en mujeres obesas y no obesas de raza negra y caucásica, resaltando que el metabolismo oxidativo era mayor en mujeres blancas no obesas en comparación con las no obesas negras, sin diferencia entre las mujeres obesas de ambas razas. El metabolismo oxidativo durante el ejercicio fue 30% menor en mujeres negras no obesas, conllevando al planteamiento que una reducción de la oxidación de ácidos grasos >25% induciría el almacenamiento de ácidos grasos libres (AGL) en forma de TAG. Se sabe que la oxidación de ácidos grasos provee la energía necesaria en reposo y durante el ejercicio aeróbico, por lo que se comporta como un regulador de la masa adiposa, infiriéndose que una disminución del metabolismo energético predispone a la obesidad.

Distribución del Tejido Adiposo

El tejido adiposo se distribuye en dos compartimientos: el visceral y el subcutáneo, cada uno con características metabólicas y endocrinas diferentes. El compartimiento visceral es más sensible a la acción lipolítica de las catecolaminas²⁸ mediante el receptor β_3 , mientras que el tejido subcutáneo (porción femoro-glútea) es la más resistente a la acción de estas hormonas, por lo tanto, el flujo de AGL proviene generalmente de los adipocitos viscerales. Albu y colaboradores²⁸ investigaron la tasa de lipólisis (tanto basal como la suprimida por insulina) en mujeres blancas y negras, reportando que el grupo de afroamericanas presenta una menor cantidad de tejido adiposo visceral y mayor tejido subcutáneo. En el estudio se concluye que los adipocitos subcutáneos son más sensibles a la insulina por lo cual la tasa de lipólisis es menor (se almacena más grasa que la

que se degrada), resaltando que el papel del tejido adiposo visceral como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Lipólisis

Danadian y colaboradores²⁹ tomaron 20 niños negros y 20 niños blancos prepúberes para analizar la tasa de lipólisis como factor de riesgo para obesidad, encontrando que la tasa de lipólisis total estaba disminuida en niños de raza negra prepúberes, siendo ésta una posible explicación para los bajos niveles de TAG y VLDL encontrados en este grupo. La lipólisis depende del efecto antilipolítico de la insulina, por lo que determinaron los niveles de insulina en ellos, encontrando niveles de insulina 20% más elevados que en el grupo de niños blancos. Dedujeron que en la infancia las células adiposas pudieran ser más sensibles al efecto antilipolítico de la insulina, hecho que se correlaciona con la insulinoresistencia, aunque con sensibilidad a las acciones antilipolíticas de la insulina encontrado por Sumner y colaboradores³⁰ en la mujer negra obesa.

Diabetes Mellitus tipo 2

Los afro-americanos presentan mayor riesgo de padecer DM2 en comparación con los blancos caucásicos, siendo un 70% mayor para los hombres negros y el 100% para las mujeres negras³¹. Los niños afro-americanos presentan niveles elevados de insulina y disminución de la sensibilidad a la misma a pesar de ser sanos³² en comparación con los niños blancos. Además, los niños afroamericanos con historia familiar de DM2 desarrollan insulinoresistencia a más temprana edad³³, convirtiéndose en población de alto riesgo para esta enfermedad. El estudio Bogalusa³⁴ utilizó 377 niños y adolescentes entre 5-17 años de edad, blancos y negros para evaluar el desarrollo sexual, niveles de insulina y glucosa plasmática. Encontraron diferencia racial en la respuesta insulínica ante una carga de glucosa, pero siendo mayor en el grupo de raza negra, especialmente en las mujeres, lo cual relacionaron con la alta prevalencia de diabetes en los adultos negros. Pinhas-Hamiel y colaboradores³⁵ estudiaron la población adolescente de Cincinnati (Ohio) determinando que la población afroamericana (10-19 años) representa el 70% de la población con diabetes. En el estudio de Arkansas³⁶ representó el 74% y en el estudio de Allegheny³⁷ el 42%. Arslanian y colaboradores³⁸ determinaron la secreción y sensibilidad a la insulina en niños blancos y negros prepúberes, utilizando el método Clamp hiperglicémico. Demostraron que el grupo de niños negros presentó un 40% de nivel basal y de primera fase de secreción de insulina más elevado que el grupo de niños blancos, probablemente debido a una disminución del clearance hepático de insulina, por incremento en su secreción o por una combinación de factores. Al mismo tiempo, en estos niños negros se demostró un metabolismo energético basal más

bajo que los niños blancos, por lo cual dedujeron que la hiperinsulinemia en este grupo racial comenzaba desde la niñez, incrementando el riesgo de obesidad y DM2 en la adultez.

De particular interés es la incidencia de una forma de diabetes mellitus denominada Diabetes Mellitus Atípica³⁹ (DMA), caracterizada por niños con antecedentes familiares de DM2 (probablemente por varias generaciones, con patrón autosómico dominante), inicio abrupto con secreción de insulina relativamente baja y sensibilidad a la misma normal, sin presentar anticuerpos antiisletos pancreáticos, y es responsable del 5-10% del total de diabetes en niños y adolescentes. Garant y colaboradores⁴⁰ realizaron un estudio con los participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), utilizando 269 pacientes diabéticos y 1.159 no diabéticos afroamericanos, analizando el alelo G del gen de la proteasa neutral activada por calcio 10 (CANP10) caracterizado por polimorfismo en el intrón 3 (SNAP43). Los investigadores concluyeron que en la población afroamericana existía una alta frecuencia del alelo, y que este alelo otorgaba mayor susceptibilidad al grupo racial para desarrollar DM2.

Enfermedad Hipertensiva Esencial (EHE)

Un nivel elevado de presión arterial es común en individuos negros que viven en sociedades urbanas, donde la mitad de la población entre 40-59 años sufre de EHE⁴¹, teniendo gran prevalencia en poblaciones negras genéticamente relacionadas⁴²⁻⁴³ en Estados Unidos, el Caribe y África occidental. En el reporte de Cooper y colaboradores⁴⁴ cuando se tomó como punto de corte para HTA la cifra de >140/90 mmHg, el 50% de los afroamericanos fueron diagnosticados como hipertensos en este grupo etario. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la relación entre la raza negra y la hipertensión, entre los cuales tenemos:

Sensibilidad a la Sal

El término sensibilidad a la sal⁴⁵ implica que ciertos individuos responden a la sobrecarga de sal con incremento de la presión arterial, mientras que otros no tienen la misma respuesta (sal resistentes). Se ha establecido que este comportamiento fisiológico tiene rasgos genéticos, con mayor prevalencia en la población negra⁴⁶, sin embargo, los mecanismos para explicar esta asociación aún están por esclarecerse.

Metabolismo del Sodio

Este metabolismo comprende un intrincado mecanismo que involucra principalmente al sistema digestivo y al riñón. El sodio es absorbido en el intestino pasivamente, gracias a un gradiente de concentración activado por los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT1) en la membrana apical y por bombas ATPasa Na⁺/K⁺ en las membranas basolaterales. En el riñón el mecanismo de absorción y excreción

es más complicado; la nefrona se encuentra dividida anatómicamente en cápsula de Bowman, túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y sistema de túbulos colectores. La cápsula de Bowman representa la porción anatómica en la cual la arteriola aferente penetra el glomérulo de cada nefrona, se extiende para formar una red de capilares, hasta hacer coalescencia para formar la arteriola eferente, constituyendo el filtro anatómico. El túbulo contorneado proximal contiene un sistema antiporte Na^+/H^+ en la membrana luminal, encargado de transportar H^+ hacia la luz tubular e introducir Na^+ a la célula; en el asa de Henle tenemos el transporte simporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ el cual introduce los tres iones hacia la célula. En el túbulo contorneado distal se encuentra el simporter Na^+/Cl^- , el cual transporta ambos iones hacia el interior de la célula. En el túbulo distal y en los colectores existen los canales iónicos de sodio en la membrana luminal; y en todas las membranas basolaterales existe la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene la propiedad de modificar el volumen sanguíneo y la excreción de sodio, con aumento a corto y mediano plazo de la presión arterial. La renina es una enzima aspartil proteasa secretada por las células yuxtglomerulares en respuesta a una disminución del flujo de NaCl en la arteria aferente, el aumento de la presión arterial disminuye después mediante la activación de los barorreceptores y disminución de la estimulación simpática. La renina cataliza la conversión del angiotensinógeno, una α_2 -globulina circulante, en angiotensina I, la cual es clivada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en angiotensina II. Este último es un péptido con funciones vasoconstrictoras directas, estimulante de la secreción de catecolaminas y de la reabsorción de Na^+ en túbulo proximal, mediado por su unión al receptor AT1. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona que, gracias a sus receptores en túbulos distales y colectores, favorece el transporte de NaCl transepitelial incrementando así la reabsorción de sodio y agua. El resultado neto del sistema SRAA es la de incrementar el volumen plasmático a expensas de incremento en la reabsorción de sodio y agua, aumentar la presión arterial de forma rápida (vasoconstricción directa y estimulación simpática), y de forma lenta por efecto renal.

Los individuos de origen africano presentan hipertensión con actividad suprimida de la renina y angiotensina II asociada a mayor sensibilidad a la sal, con retención de sodio y volumen extracelular corregido, resultando en una excreción más lenta de sodio⁴⁷. El equipo de He⁴⁸ estudió a 71 pacientes blancos y a 33 pacientes negros hipertensos esenciales evaluando su respuesta a la ingesta de sodio y a una dieta con restricción del mismo, reportando que: 1) los pacientes negros presentaban niveles bajos de renina plasmática y angiotensina II al principio del estudio;

y 2) al ser sometidos a una dieta con restricción de sodio presentaban una disminución más evidente de la presión arterial con un aumento moderado de renina y angiotensina II. Este grupo concluye que la disminución de la presión arterial en respuesta a una dieta baja en sodio es debido al menos en parte por una respuesta disminuida de la actividad del SRAA en estos individuos.

Tomando en cuenta que el análisis clínico de los canales de sodio renales es virtualmente inaccesible, el equipo de Baker⁴⁹ estudió el transporte de sodio en el epitelio nasal, ya que las bombas de sodio son semejantes a las encontradas en el riñón. El equipo tomó 39 individuos negros normotensos, 106 negros hipertensos, 51 normotensos blancos y 61 hipertensos blancos, a los cuales se les midió presión arterial y excreción de 24h de sodio. Los resultados indican que la actividad de los canales de sodio era mayor en el grupo de negros, por lo que puede ser uno de los mecanismos de sensibilidad a la sal observada en poblaciones de origen africano.

Con respecto a polimorfismos genéticos en el SRAA, Rotimi y colaboradores⁵⁰ estudiaron candidatos para genes de hipertensión (alelo D inserción/delección de la ECA y alelos M235T y T174M de la angiotensina II) en tres poblaciones de origen africano: nigerianos, afroamericanos y jamaíquinos. La frecuencia del alelo D fue de 54% para los nigerianos, 59% para los jamaíquinos y 63% para los afroamericanos; mientras que, el alelo M235T fue encontrado en un 81% en jamaíquinos y afroamericanos además de presentarse en un 91% en nigerianos. Estos resultados respaldan el potencial etiológico de la genética racial en la aparición de la hipertensión en las poblaciones negras.

Factor de Crecimiento Transformante β

El factor de crecimiento transformante β (TGF β -1)⁵¹ es una proteína de 25 kDa la cual es producida por varias células entre ellas, miocitos lisos, plaquetas, células mononucleares sanguíneas periféricas y células renales, caracterizado por un espectro de funciones a menudo contradictorias: en la mayoría de las células epiteliales es un inhibidor del crecimiento, sin embargo, en los miocitos lisos favorece a su proliferación. Su elevada producción se asocia a enfermedades crónicas caracterizadas por fibrosis, como por ejemplo, el remodelamiento cardíaco en la hipertrofia ventricular⁵², donde este factor de crecimiento es capaz de inducir un cambio fenotípico de fibroblastos en miofibroblastos, los cuales contienen grandes cantidades de miosina α e incremento de receptores para angiotensina II en la membrana, produciendo acumulación de colágeno en el intersticio miocárdico. Suthanthiran y colaboradores⁵³ determinaron los niveles de TGF β -1 en pacientes negros y blancos hipertensos sin complicaciones, reportando una hiperexpresión del factor en los sujetos negros en

comparación con los blancos, proponiendo que el alelo en el codón 10 del gen para TGF β -1 como el responsable del rasgo racial. Los investigadores plantean varios mecanismos para explicar el fenómeno causal del TGF β -1 en la hipertensión en pacientes negros: i) el TGF β -1 puede estimular la síntesis de Endotelina 1 potente vasoconstrictor asociado a hipertensión, el cual además es mayormente expresado en sujetos negros; ii) el TGF β -1 incrementa la secreción de renina, aumenta los niveles de angiotensina II otro potente vasoconstrictor directo, estimulante de catecolaminas, inductor de la resorción de sodio y coadyuvante del remodelamiento cardíaco; y iii) estimula la hiperplasia de fibroblastos y la hipertrofia de miocitos celulares, lo que contribuye a la vasculopatía hipertensiva, además, se ha determinado que TGF β -1 induce la síntesis y secreción de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) un potente mitógeno. Por lo tanto, debido a su amplio espectro de funciones, se considera que el TGF β -1 es un factor de riesgo de aparición temprana de complicaciones asociadas a hipertensión para la raza negra.

Dislipidemia

La población de raza negra presenta perfiles lipídicos favorables (niveles bajos de TAG con niveles elevados de HDL) a pesar de tener un mayor riesgo de obesidad e hipertensión, característica que ha motivado a los científicos a buscar en el genotipo la respuesta de esta interrogante, consiguiéndose lo siguiente:

Apolipoproteínas

La apolipoproteína (apo) C tiene tres subtipos: C-I, C-II y C-III, los cuales se encuentran presentes en los quilomicrones, VLDL, IDL y HDL. Cada uno de éstos tiene diferentes efectos en el metabolismo lipoproteico⁵⁴: 1) La apo C-I es capaz de desplazar a otra apolipoproteína, la apo-E, lo que interfiere con el clearance hepático de las partículas que contienen triacilglicéridos, disminuye la unión de las VLDL a la proteína relacionada al receptor de LDL, y disminuye la unión mediada por apo E de las VLDL y las IDL al receptor de las LDL (Goldstein y Brown); 2)) La apo C-II activa a la lipoproteína-lipasa (LPL); 3) La apo C-III provee a la partícula de una carga negativa lo cual evita las interacciones con las superficies celulares y se ha asociado con los niveles de TAG plasmáticos ya que inhibe la LPL. La apolipoproteína E es una apo de particular interés la cual se encuentra en quilomicrones, VLDL, IDL y HDL. Han sido revelados tres alelos principales para apo E: ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4, con una frecuencia (en caucásicos) de 8%, 77% y 15% respectivamente, lo que produce 6 fenotipos comunes⁵⁴: ϵ 4/ ϵ 4 (2%), ϵ 3/ ϵ 3 (59%), ϵ 2/ ϵ 2 (1%), ϵ 4/ ϵ 3 (23%), ϵ 3/ ϵ 2 (12%) y ϵ 4/ ϵ 2 (2%). Al compararse entre sí individuos con genotipos diferentes, se observa que los individuos con ϵ 4/ ϵ 3 presentan un incremento de los niveles de LDL, a diferencia de los de genotipo ϵ 3/ ϵ 2 que muestran disminución de los mismos.

Xu y colaboradores⁵⁵ realizaron un análisis de los polimorfismos del gen de apo C-I y su LD con la apo E en afroamericanos y europeos americanos, donde el alelo Hpa I de apo C-I se asocia a dislipoproteinemia, y se encuentra a 317 pares de base 5' del sitio promotor para el gen de apo C-I. En los afroamericanos se encontró una menor relación LD entre el alelo y la apo E, por lo que fue más fácil analizar la función del polimorfismo reportando entonces bajos niveles de TAG y apo B en ayuno con niveles elevados de HDL en individuos con genotipo ϵ 3 y ϵ 4 para apo E, lo que concuerda con la paradoja del perfil lipídico favorable en las poblaciones de origen africano. Por otro lado, el grupo europeo americano presenta un mayor LD entre el polimorfismo de apo C-I y el gen para apo E, por lo que refieren perfiles lipídicos desfavorables en presencia de éstos.

Lipasa Hepática y LDL

Se sabe que los hombres afroamericanos tienen mayores niveles de HDL que sus contrapartes caucásicas⁵⁶, sin embargo los mecanismos exactos apenas se comienzan a conocer. Entre las posibles explicaciones se encuentra el polimorfismo del gen para la lipasa hepática (LH), especialmente el alelo -514T⁵⁷, localizado en la región 5' del gen. Este alelo se caracteriza por una disminución de la función de la lipasa hepática por lo que el clearance de las HDL es bajo asociándose a niveles elevados de HDL en ayuno. La presencia del alelo es más frecuente en los afroamericanos que en los blancos americanos. Estos resultados son semejantes a los encontrados por Nie y colaboradores⁵⁸ quienes estudiaron 3 polimorfismos del gen de la lipasa hepática: el -514T, +651 (sustitución de adenina por guanina) y +1075 (sustitución de adenina por citosina). Este grupo concluye que el alelo -514T es el más frecuente en la población afroamericana pero que los otros alelos también se asocian a una actividad baja de la lipasa hepática, estableciendo que el 97% de la población afroamericana posee por lo menos un alelo asociado a actividad disminuida de la lipasa hepática, por lo tanto, la actividad reducida de la lipasa hepática es común en este grupo.

Es conocido que el tamaño de las LDL es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular: a menor tamaño mayor riesgo ateroesclerótico⁵⁹⁻⁶⁰. El equipo de Haffner en el estudio IRAS⁶¹ (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) estudió el tamaño de las partículas de LDL en afroamericanos e hispanicos, concluyendo que las LDL eran más grandes en el grupo afroamericano, por lo que las partículas son menos aterogénicas. El equipo de trabajo propone que la diferencia de tamaño se relaciona con los fenotipos y actividades de la lipasa hepática, presentándose comúnmente los fenotipos de baja actividad de la enzima (ver párrafo anterior) en las poblaciones afroamericanas.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) (Lp[a]) es un partícula de LDL que tiene unida a la apo B-100 una apolipoproteína deno-

minada apo (a) a través de un puente disulfuro, esta apolipoproteína presenta homología con el plasminógeno, por lo tanto presenta propiedades trombogénicas que la convierten en un factor independiente de enfermedad coronaria precoz⁶². Este planteamiento es respaldado por los resultados obtenidos por Celorio y colaboradores⁶³ quienes demostraron una relación entre los niveles de Lp(a) y severidad de la angiografía en hombres con enfermedad coronaria, y por el equipo de Olascoaga⁶⁴ los cuales determinaron que la Lp(a) es un factor de riesgo para enfermedad coronaria cuando los niveles son mayores a 30mg/dl. Sin embargo, no sólo importan la cantidad sino también la calidad de la partícula de Lp(a) donde las partículas de bajo peso⁶⁵ (LMW-Lp[a]), las cuales contienen menos de 20 copias de la región Kringle IV tienen mayor efecto sobre la fibrinólisis, por lo que su papel aterotrombótico aumenta. La heterogeneidad en el tamaño de la partícula también influencia su potencial aterogénico. El estudio CARDIA⁶⁶ determinó que los niveles de Lp(a) era cuatro veces mayor en negros que en blancos, sin embargo, la cantidad de LMW-Lp(a) era menor en comparación con los blancos, por lo tanto, a pesar de tener elevados niveles de Lp(a) la población negra presenta menores tasas de enfermedad cardiovascular.

Los niveles elevados de apo (a) y Lp(a) se han señalado como un rasgo racial en las poblaciones de origen africano, sin embargo, también se ha planteado que el incremento de esta partícula en este grupo racial depende de factores ambientales que estimulen el incremento de la Lp(a).

Aunque el control de la síntesis de esta partícula es de estricto control génico, ciertas variables han sido capaces de modificar sus concentraciones, teniendo que factores hormonales⁶⁷ como los estrógenos, la hormona tiroidea y los esteroides anabolizantes reducen los niveles, enfermedades como sepsis y quemaduras⁶⁸ también cursan con niveles bajos de Lp(a), mientras que la hormona del crecimiento incrementa los mismos⁶⁹. El equipo de Fontana⁷⁰ estudió la influencia del alcohol sobre las concentraciones de Lp(a) en individuos africanos procedentes de las Islas Seychelles (Océano Índico), obteniendo una disminución de 9% - 32% en las concentraciones de Lp(a) en individuos que consumían cantidades moderadas y grandes de alcohol, evento que no se asoció a modificaciones del status hormonal ni a deterioro de la función renal, además se observó una disminución de los niveles de LDL con incremento de las HDL. Los investigadores propusieron que el mecanismo por el que el alcohol pudiese modificar los niveles de Lp(a) es mediante la disminución de la secreción pulsátil nocturna de hormona del crecimiento, la cual es capaz de aumentar la síntesis de la partícula. Sin embargo, el papel del alcohol y otros factores ambientales en la vía de transcripción y síntesis de la Lp(a) aún están por ser dilucidados completamente.

Óxido Nítrico y $II\alpha/III\beta$ de plaquetas

El óxido nítrico⁷¹ (NO) es el vasodilatador más potente conocido hasta ahora, sintetizado a partir de la óxido nítrico sintasa (ONS) la cual está presente en tres isoformas: la endotelial (ONSe), la neuronal (ONSn) y la inducible (ONSi), siendo constitutivas las dos primeras. Las principales funciones del óxido nítrico son realizadas a través de su segundo mensajero el GMPC, el cual media la vasodilatación (por extrusión de calcio), suprime la agregación plaquetaria (por la fosforilación de fosfoproteínas dependientes de GMPC) y modula la hiperplasia de miocitos lisos en la íntima del vaso.

La agregación plaquetaria⁷² es un fenómeno homeostático que consta de varios pasos que involucra varios sistemas, entre ellos el de la coagulación. El proceso se inicia con la activación y el rodamiento de las plaquetas a través de la unión de la glucoproteína $IIb/IIIa$ con el factor de von Willebrand el cual es expuesto en el subendotelio cuando ocurre denudación endotelial. Esta activación plaquetaria permite la modificación tridimensional del receptor $II\alpha/III\beta$ lo que facilita la exposición del patrón RGD (Arg-Gli-Asp) para fijar los ligandos: fibrinógeno, fibronectina y otras moléculas de la matriz extracelular, y así iniciar la agregación plaquetaria.

Defectos en el funcionamiento del ON y en la agregación plaquetaria se han asociado con enfermedad cardiovascular⁷³⁻⁷⁴. La función plaquetaria es tan importante como factor para enfermedad cardiovascular, que los investigadores han empleado antagonistas de los receptores GP $II\alpha/III\beta$ como coadyuvantes en la terapia antitrombótica de pacientes cardíacas⁷⁵. Hooper y colaboradores⁷⁶ realizaron un estudio con 201 hombres afroamericanos con historial de infarto del miocardio (IM) y trombosis venosa (TV), analizando los polimorfismos para los genes de ONSe y de GP $II\alpha/III\beta$, concluyendo que: i) el alelo 393 para la NOSe se asocia con IM y EV en afroamericanos; ii) la homocigocidad para el alelo 393 se asoció con diagnóstico de IM antes de los 45 años y; iii) la asociación del alelo 393 con el alelo PI^A2 para la GP $II\alpha/III\beta$ tuvo una fuerte relación con IM en éste grupo de pacientes.

Otros

El equipo de Markus⁷⁷ determinó el grosor de la íntima media carotídea en caribeños africanos y caucásicos residenciados en el Reino Unido y su asociación con 4 genes candidatos para enfermedad cardiovascular. Los genes estudiados fueron: i) el PON1 y PON2, enzimas paraoxonasas/arylesterasa específicas para HDL, las cuales hidrolizan el peróxido lipídico y destruye moléculas proinflamatorias producidas de la peroxidación lipídica; ii) el gen ECA, enzima crítica para la producción de angiotensina II; y iii) el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) enzima clave para el metabolismo de la homocisteína, aminoácido citotóxico productor de disfunción

endotelial. El estudio determinó que en la población caribeña africana el grosor era mayor en comparación con los caucásicos, sin embargo no hubo relación de estos hallazgos con la frecuencia de polimorfismos genéticos estudiados, a pesar que en el grupo de los caribeños africanos los polimorfismos eran más comunes.

La situación asiática

Debido a las grandes dimensiones del continente, Asia se ha dividido en 5 regiones principales: Asia soviética (Siberia, Asia centro-occidental y la vertiente del Cáucaso), Asia Oriental (China, Tibet, Mongolia, Corea del Norte y del Sur, y Japón), Sureste Asiático (Myanmar, Tailandia, Camboya, Laos, Vietnam, Malasia, Singapur, Indonesia, Brunei y Filipinas), Subcontinente Indio (también denominado Asia Meridional, India, Bangladesh, Pakistán, Sri Lanka, Nepal, Bután) y Suroeste Asiático (Afganistán, Oriente Próximo y Península Arábiga). El continente asiático es el más grande del planeta y contiene aproximadamente 50% de la población mundial, el cual ha sufrido un grave cambio socioeconómico, cultural y médico desde 1950 con incremento de las tasas de mortalidad⁷⁸⁻⁷⁹.

Esta área geográfica ha tenido un incremento en la frecuencia del hábito tabáquico, consumo de alimentos hipercalóricos, con elevados niveles de LDL y disminución de HDL. China⁸⁰ alberga aproximadamente el 50% de la población diabética del mundo; Taiwan⁸¹ tiene 10% de la población mayor de 40 años diabética y 20% diabéticos por encima de los 70 años, el cigarrillo es un serio problema en su población joven, 20% de la población por encima de los 50 años tienen cifras sistólicas >160 mmHg y las cifras promedio de colesterol es de 190-200 mg/dl; Filipinas e Indonesia⁷⁸ se caracterizan porque el cigarrillo es hábito de más del 70% de la población; Singapur⁸² tiene una de las más altas tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular (150/100.000 personas), seguido por las Islas Fiji⁸³ con cifras de 6,8-15,9/1000 personas; e India⁸⁴ con su creciente población de 900 millones de personas ha doblado la prevalencia de enfermedad cardiovascular en 20 años, donde en las regiones rurales el promedio de las cifras de colesterol es >160 mg/dl y en la región urbana es >190 mg/dl.

Los individuos residenciados en Gran Bretaña, Canadá, el Caribe, Estados Unidos y Sudáfrica son la evidencia de la susceptibilidad de este grupo racial para la enfermedad cardiovascular⁸⁵. Bhopal⁸⁶ publicó recientemente cuatro teorías para explicar este fenómeno: i) Exceso de factores de riesgo presentes, como elevados niveles de LDL, falta de ejercicio, alta prevalencia de diabetes mellitus, pobreza y largas horas de trabajo; ii) Mayor susceptibilidad a este grupo de enfermedades por factores genéticos aún no descifrados que predisponen a obesidad central y un mayor radio cintura-cadera; iii) Presencia de

nuevos factores de riesgo para el grupo racial, como modificación de la dieta, hipotiroidismo subclínico, genotipo y fenotipo frugal, bajos niveles de vitamina C, hiperhomocisteinemia y estrés; iv) la Falta de Competencia entre las causas de muerte, entre ellas baja prevalencia de cáncer.

El estudio Jaipur Heart Watch-2⁸⁷ (JHW-2) fue realizado en el 2002, estudiando la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la población urbana de la India, utilizando como muestra 1.800 personas (960 hombres 840 mujeres) midiendo varios factores de riesgo, incluyendo cigarrillo, índice de masa corporal, índice cintura-cadera, presión arterial, dislipidemia y diabetes. Los investigadores reportan que existe una impresionante prevalencia de factores de riesgo en ambos sexos: cigarrillo, inactividad física, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad que se suman a los factores propios de los asiáticos sureños (obesidad truncal, niveles bajos de HDL y elevados niveles de TAG). Estos resultados fueron comparados con el JHW-1 realizado a principios de la década de los 90 por el mismo equipo científico, donde se reportó una prevalencia de enfermedad cardiovascular de 5,95% para hombres y 10,54% para mujeres, los cuales no son significativamente diferentes por los presentados en el JHW-2 con 6,18% para hombres y 10,12% para mujeres, por lo que recomiendan el empleo de medidas preventivas que detengan la progresión de la epidemia cardiovascular.

Por su parte, Japón⁸⁸ además de haber experimentado cambios drásticos en las causas de muerte desde 1950-1990, donde en 1960 principal causa de muerte era la enfermedad cerebrovascular, pero para 1990, el cáncer y la enfermedad cardiaca ocupan los dos primeros lugares, dejando el tercero para la ECV, presenta una de las menores tasas de ingesta de grasa del mundo. Las principales fuentes de grasa en este país son los aceites (>25%), carnes (20%), pescados y mariscos (10%), el consumo de leche, otros productos lácteos y huevos es muy bajo en comparación a los países occidentales, por lo que los japoneses presentan una concentración tres veces más alta de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (PUFA ω -3) que los habitantes de países occidentales⁸⁸. Se ha demostrado que los ácidos grasos derivados del pescado, PUFA ω -3, disminuyen el riesgo de enfermedad isquémica coronaria⁸⁹, gracias a una reducción de la agregación plaquetaria, activación de leucocitos y disminución de los niveles de triacilglicéridos. Sin embargo, los cambios en sus hábitos dietéticos y actividad física debido a la apertura del mundo occidental en Japón ha puesto en segundo lugar a las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte.

Con respecto a los indígenas del Pacífico, para 1991⁹⁰ más del 60% de los hawaianos de ambos sexos presentaban sobrepeso, 42% de los hombres eran fumadores, 14% de la población entre 20-39 años y 36% entre 40-59 años tenían cifras tensionales por

encima de 140/90 mmHg, por lo que los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular eran evidentes. En 1994⁹¹, se realizó un sondeo de enfermedades no transmisibles en los pueblos occidentales de Samoa donde se observó un incremento de la diabetes tipo 2 y obesidad. Para 1997, se realizó el Native Hawaiian Health Research⁹², donde se investigó el impacto de ciertos factores en la aparición de enfermedad cardiovascular, reportando que 66% de los hawaianos eran obesos (de los cuales 70% tenían obesidad central), y los niveles de insulina basal, postprandial, glicemia, triglicéridos y colesterol se correlacionaron con el grado de obesidad.

La Paradoja de los Indios Asiáticos

En 1998, Singh y colaboradores⁹³ plantearon la llamada "Paradoja de los Indios Asiáticos" luego de realizar un estudio con 1.806 personas, las cuales fueron divididas en 3 grupos, cada uno con una cantidad de ingesta de grasa saturada específica: muy baja (<7%), baja (7%-10%) y alta (>10%), reportando que existe una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en presencia de una dieta baja en grasas saturadas, en vez de sólo estar presente el grupo de alta ingesta de grasa. Este hallazgo puede ser explicado por un fenotipo frugal que probablemente apareció luego de un período prenatal y una infancia privada de alimentos. Los indios urbanos consumen menos cantidad de grasas saturadas debido a factores socioeconómicos y se han adaptado a sobrevivir con estas cantidades y poder sobrellevar trabajos de alta capacidad física, especialmente los niños. Sin embargo, cuando el status económico mejora un poco, la nueva capacidad de adquisición de alimentos se asocia con aterosclerosis, insulinoresistencia e hipercolesterolemia, marcadores metabólicos que reflejan un fenotipo frugal. Por lo tanto, la paradoja de los Indios Asiáticos es la de presentar una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en asociación con una dieta baja en grasas saturadas, dentro de un porcentaje recomendado para prevenir enfermedades cardiovasculares en países desarrollados⁹⁴, por lo que recomiendan una dieta muy baja en grasa (<7%/día) para las poblaciones asiáticas indias.

Sin embargo, éste no es el único fenómeno paradójico presente en este grupo racial. Wang y colaboradores⁹⁵ en 1994 realizaron un estudio correlacional entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y el porcentaje de tejido graso mediante absorciometría dual de fotones en sujetos blancos y asiáticos entre 18-94 años, reportando que aunque los asiáticos presentaban índices de masa corporal bajos, tenían mayor porcentaje de tejido graso subcutáneo que los blancos con predominio femenino, proponiendo entonces la segunda paradoja asiática: bajos índices de masa corporal pero elevados índices cintura cadera. Ocho años después, Jee y colaboradores⁹⁶ tomaron 7.700 individuos del Programa de Seguimiento de Salud de Korea, los cuales fueron sometidos a

mediciones antropométricas y encuesta sobre estilos de vida y dieta, demostrando que aquellos con hábito tabáquico tenían más riesgo de presentar este peculiar perfil.

Obesidad y Diabetes Mellitus

Estudios epidemiológicos han demostrado que el grupo asiático posee un incremento del radio cintura-cadera, obesidad e intolerancia a la glucosa mayores que el grupo caucásico. La obesidad se ha adjudicado a un predominio de tejido adiposo visceral, como lo reporta Park y colaboradores⁹⁷, quienes mediante resonancia magnética midieron la cantidad de tejido adiposo visceral en mujeres y hombres asiáticos y europeos sanos, obteniendo que los asiáticos tenían una cantidad significativamente mayor de tejido adiposo visceral.

Raji y colaboradores⁹⁸ tomaron como grupo de estudio a 12 individuos de origen asiáticos y 12 caucásicos sanos y no obesos para estudiar un clúster de factores para enfermedad cardiovascular en estos grupos étnicos, con énfasis en insulina basal, glucosa basal, índice de masa corporal, grasa abdominal y perfil lipídico. El equipo reportó que el grupo asiático a pesar de no ser obesos (IMC promedio de 23 Kg/m²) presentaban un perfil metabólico característico de un paciente obeso: insulinoresistencia, hiperglicemia basal, hiperinsulinemia, niveles elevados de VLDL y LDL con niveles bajos de HDL con un incremento de la grasa abdominal con adipocitos de gran tamaño. Por lo tanto, se plantea que estos rasgos metabólicos son la causa de la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus en este grupo.

Whincup y colaboradores⁹⁹ investigaron un clúster de factores de riesgo en un grupo de niños asiáticos y blancos residenciados en Gran Bretaña, observando que los niños asiáticos eran insulinoresistentes e hiperlipidémicos (niveles elevados de TAG) con niveles bajos de HDL, atribuyendo estos hallazgos a una predisposición a obesidad central, malnutrición fetal, actividad física y un menor consumo de vegetales y frutas. Por lo que plantean que la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los grupos asiáticos debe comenzar desde la niñez, cuando los rasgos metabólicos apenas comienzan a manifestarse.

En Hague (Holanda) se realizó un estudio con 3.131 asiáticos del Sur provenientes de Surinam¹⁰⁰ (Suramérica) reportando que aproximadamente un 40% de la población era diabética, repartidos de la siguiente forma 6,4% entre los 31-49 años (20% en aquellos con status socioeconómico bajo), 37,1% en los individuos de más de 60 años, 11% en individuos mayores de 50 años y 16% de las mujeres de la misma cohorte de edad. El equipo investigador plantea que esta prevalencia de diabetes se relaciona con: un genotipo y fenotipo frugal, incremento del estrés oxidativo, inactividad físico y hábito tabáquico.

La Enfermedad Cerebrovascular Isquémica (ECVI) es una de las principales causas de muerte en los asiáticos sureños residenciados en el Reino Unido¹⁰¹, siendo implicado insulinoresistencia e hiperinsulinemia. Kain y colaboradores¹⁰² tomaron a un grupo de 143 parientes de pacientes con ECVI y 146 controles de Indios Asiáticos del Reino Unido, demostrando por primera vez que los familiares de primer grado de pacientes con antecedente de trombosis cerebral presentan niveles elevados de t-PA (activador de plasminógeno tisular) e insulinoresistencia (medido a través de HOMA), ambos importantes factores de riesgo tempranos para ECVI. Con respecto al sistema fibrinolítico, Sarkar y colaboradores¹⁰³ demostraron la asociación entre hiperinsulinemia y niveles elevados de PAI-1 en sujetos obesos hipertriacilglicéridémicos del área urbana de India, por lo que el riesgo de eventos isquémicos (cerebrales y cardiacos) es elevado en este grupo racial.

Dislipidemia

Kamath y colaboradores¹⁰⁴ realizaron un estudio con un grupo de asiáticos sureños (hindúes y pakistaníes) en comparación con un grupo norteamericano, encontrando que el grupo asiático presenta un perfil lipídico de riesgo (elevados niveles de LDL y TAG con bajos de HDL) aunque estaban dentro de los límites del grupo NECP (National Cholesterol Group Program) por lo que los investigadores proponen que estas cifras no son óptimas para este grupo racial, concordando con el equipo de Gopinath¹⁰⁵ quienes recomiendan las siguientes: colesterol total <174,15 mg/dl (<4,50 mmol/L), LDL <90,17 mg/dl (<2,33 mmol/L), TAG <132,75 mg/dl (<1,58 mmol/L) y HDL >39,86 mg/dl (>1,03 mmol/L). Gupta y colaboradores¹⁰⁶ reportaron que los individuos residenciados en India, quienes fueron recientemente diagnosticados con enfermedad coronaria presentaban una alta prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, altos niveles de LDL con bajos niveles de HDL, reflejando la presencia creciente y alarmante de factores de riesgo en la población urbana de la India.

De forma sencilla el transporte reverso del colesterol (TRC)¹⁰⁷ consiste en la movilización del colesterol libre desde las células hasta el hígado. Involucra la formación de la partícula de HDL y el intercambio lipídico de ésta y las demás lipoproteínas gracias a la acción de tres enzimas principales: la lecitin-colesterol acil transferasa (LCAT) la cual produce ésteres de colesterol que se van acumulando en la HDL, la Proteína Transferidora de Fosfolípidos (PLTP) la cual surte de lecitina a la HDL, y la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) la cual moviliza el colesterol esterificado producido por la LCAT hacia los quilomicrones, VLDL y LDL. Se han encontrado polimorfismos en los genes de proteínas pertenecientes al TRC, especialmente en la CETP donde los homocigotos presentan cifras elevadas de HDL¹⁰⁸, por lo que

se infiere que este tipo de mutaciones pueda tener implicaciones antiaterogénicas, sin embargo Zhong y colaboradores¹⁰⁹ reportaron lo contrario al estudiar a una cohorte japonesa-americana y las mutaciones del gen CETP. Este equipo utilizó 3469 hombres que estaban en el Programa de Corazón de Honolulu, identificados como Issei si habían nacido en Japón, Nissei si eran de padres Issei que habían nacido en Estados Unidos y Kibei si eran Nissei que habían regresado a Japón por motivos académicos. El grupo concluyó que las mutaciones productoras de deficiencia de CETP aumentaban la frecuencia de enfermedad cardiovascular debido a una menor estimulación para la producción de ésteres de colesterol, por lo que la recolección de colesterol libre en los tejidos periféricos se ve limitado, favoreciendo a la aterogénesis, a pesar de observarse cifras favorables de HDL.

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína¹¹⁰ es un aminoácido que es producido a partir de la metionina, el cual se ha considerado como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular por su propiedad citotóxica, capaz de producir disfunción endotelial, incrementar el estrés oxidativo, incrementa la adhesión plaquetaria dependiente de GP IIb/IIIa-fibrinógeno en estudios experimentales, altera efectores anticoagulantes como el factor C y la trombosmodulina, entre otras cosas.

El equipo de Chambers¹¹¹ demostró que los Indios Asiáticos residenciados en el Reino Unido presentaban niveles elevados de homocisteína, pero a diferencia de los europeos no estuvo relacionado con el polimorfismo 667T en el gen de la metiltetrahidrofolato reductasa, por lo que sugieren que la incidencia de hiperhomocisteinemia en asiáticos no se relaciona con este tipo de mutaciones, sino a deficiencias nutricionales (folato o cobalamina). Con respecto a esto, se ha establecido que en las poblaciones de la India existe una seria deficiencia de cobalamina¹¹² (<150 pmol/L), demostrada por la presencia de hiperhomocisteinemia (>15 µmol/L) en un 77% de los individuos y niveles séricos elevados de ácido metilmalónico (>0,26 µmol/L).

Los Hispánicos

Los hispánicos son un grupo poblacional interesante, debido a su origen multirracial. El área hispánica (América Latina) abarca desde México hasta Argentina ofreciendo un abanico de posibilidades, ya que es el producto de la mezcla entre la población indígena americana y las colonias españolas, portuguesas y francesas que vinieron luego de los primeros viajes de Colón a partir de 1492. Luego en el siglo XVI comenzó la importación de esclavos africanos desde las costas occidentales y centrales de África, lo que agregó un nuevo grupo de genes al pool hispánico. Latinoamérica se divide en dos: Centroamérica y Suramérica. Centroamérica está constituida por México, Guatemala, Belice, El Salvador, Nicaragua,

Costa Rica y Panamá, donde la mayoría de los habitantes son indígenas, le siguen los mestizos (español más indio), los negros, los mulatos (españoles más negros), y población de origen europeo. Suramérica está constituido por: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana Británica, Guyana Francesa, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela, donde la mezcla racial es aún mayor. Predomina la población indígena, los mestizos y los descendientes directos de colonias españolas, portuguesas y africanas, sin embargo, en Argentina y Uruguay también se asentaron grupos polacos y alemanes, en Brasil predomina los individuos de origen portugués y africano, colonias árabes se localizan en Chile, y grupos asiáticos en Surinam y Guyana Británica.

Obesidad y Diabetes Mellitus

El equipo de Burke y colaboradores¹¹³, compararon la incidencia de diabetes en individuos de Ciudad de México y mejicanos-americanos de San Antonio (Texas), determinando que la misma era mayor en los mejicanos americanos, explicando esto por los cambios de dieta y actividad física en la población de San Antonio. El estudio del Corazón de Corpus Christi para Niños¹¹⁴ determinó los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en niños 403 niños del tercer grado en Corpus Christi (Texas) reportando que los niños mejicanos-americanos presentaban niveles elevados de insulina y glucosa basal, presiones sistólicas más elevadas y HDL bajas en ambos sexos en comparación con niños no mejicanos-americanos, por lo que plantean el grave riesgo que presentan este grupo escolar de desarrollar arterosclerosis e hipertensión a edades muy tempranas, por lo que la prevención debe llevarse a nivel de la escuela. Estos resultados se correlacionan con los de Cruz y colaboradores¹¹⁵ presentados en el 2002, quienes establecieron que la obesidad central en niños (8-13 años) hispánicos con antecedentes de DM2 incrementaba el riesgo para diabetes tipo 2, debido a incremento de insulina basal y el desarrollo de insulinoresistencia a menor edad. En los niños chilenos se ha observado el mismo patrón de insulinoresistencia, dislipidemia e historia familiar de obesidad como factores para la aparición de enfermedades cardiovasculares a temprana edad, donde Burrows y colaboradores¹¹⁶ estudiaron a 187 niños, 95 prepúberes (PP) y 92 púberes (P) que asistían a clínicas para obesidad, determinando que al momento del diagnóstico 48,8% de los PP y 39,1% de los P tenían un IMC cuatro derivaciones estándar por encima del valor normal, colesterol por $>200\text{mg/dl}$ en 26,6 de los PP y 23,95 de los P, TAG $>150\text{mg/dl}$ en 16,9 de los PP y 25% P, e insulina basal $>20\text{mIU/ml}$ en 27,7% de los PP y 42,2% de los P.

Nichaman y García¹¹⁷ estudiaron la obesidad en hispanos-americanos reportando que era mayor en los mejicanos-americanos en comparación con los cubanos-americanos o los puertorriqueños, atribuyen-

do esto a una mayor prevalencia de diabetes, niveles elevados de LDL y dietas altas en grasas. En Uruguay se lanzó la Primera Encuesta Nacional sobre Sobre peso y Obesidad¹¹⁸, tomando como muestra a 900 individuos mayores de 18 años de la población de Uruguay urbana (90% de la población), descubriendo que 51% de la población estudiada tienen sobrepeso, 17% son obesos y 5% están en un alto riesgo de eventos coronarios, asociándose a dislipidemia, diabetes e hiperuricemia. En México¹¹⁹, se demostró que en los obesos mejicanos hay una relación inversa entre el grado de sobrepeso/estatura y que presentan un patrón de colesterol tipo "U" invertida, donde las cifras comenzaban a subir desde 193 mg/dl en individuos con $\text{IMC} <25\text{Kg/m}^2$, llegaban a una meseta de 220 mg/dl los que estaban entre $30\text{-}34\text{ Kg/m}^2$, y bajan hasta cifras de $212\text{-}215\text{ mg/dl}$ los que tenían $\text{IMC} >35\text{ Kg/m}^2$. Con respecto a la diabetes, en 1995, México ocupó el 10mo lugar a nivel mundial con 4 millones de enfermos y se estima que para el 2025 ocupará el 7mo con 12 millones de diabéticos¹²⁰.

Desde hace unos 18 años comenzó la relación entre la diabetes mellitus y los grupos mejicanos-americanos¹²¹, atribuyendo esta relación a que este grupo comparte genes con los grupos de indios nativos americanos (ejemplo, indios Pima) los cuales muestran una clara predisposición a la obesidad y la diabetes mellitus. De hecho, este hallazgo es apoyado por los resultados de Flegal y colaboradores¹²², quienes reportaron que los mejicanos-americanos presentan una mayor prevalencia de diabetes en comparación con los cubanos-americanos, los cuales no comparten genes con los indios nativos americanos. En una investigación similar, este mismo equipo¹²³ comparó las incidencias de diabetes entre mejicanos-americanos, puertorriqueños y cubanos-americanos, determinando que el menor porcentaje de diabetes lo tenía el grupo de origen cubano, sugiriendo que factores genéticos estaban involucrados en este evento. En respuesta a esto, en el 2001 Lorenzo y colaboradores¹²⁴ se preguntaron si la alta incidencia de diabetes se debía a la contribución del pool génico oriundo de España, realizando una investigación población con individuos de origen mejicano y otros de origen europeo, determinando que aunque la prevalencia de diabetes en España se relacionaba con los índices obtenidos en los mejicanos-americanos, la mezcla con los indios nativos norteamericanos ofrecían una mayor contribución de diabetogenes. Sin embargo, el informe de Guillermo y colaboradores¹²⁵ sugiere que la herencia maya puede también jugar un papel importante en la aparición de diabetes mellitus, gracias a los resultados obtenidos de la correlación entre los pacientes diabéticos y controles de la Península de Yucatán con apellidos maya.

Dentro de los genes candidatos para obesidad y diabetes, se encuentra el gen para el receptor adrenérgico β_3 , el cual es expresado en el tejido adiposo y

es el principal receptor regulador de la lipólisis²². Se han encontrado varios polimorfismos del mismo, entre ellos el alelo Trp64Arg el cual aparece por una sustitución de arginina por triptófano, el cual ha sido relacionado con obesidad, como en el estudio finlandés de Widen y colaboradores¹²⁶ se demostró la asociación entre el alelo y la presencia de rasgos del síndrome de insulinoresistencia: radio cintura-cadera elevado, presión sistólica elevada, resistencia a la insulina y aparición de la diabetes mellitus a temprana edad. Mitchel y colaboradores¹²⁷ obtuvieron resultados semejantes en un grupo de mejicanos-americanos, donde el polimorfismo fue asociado con obesidad en el grupo de estudio, sobre todo en presencia del locus p21-23 en el cromosoma 2, un locus relacionado con una mayor producción de leptina por parte del tejido graso. La leptina es el producto del gen Ob/Ob sintetizada en el tejido adiposo blanco la cual ejerce una variedad de efectos, entre ellos el de disminuir tanto la síntesis como la secreción de insulina y disminuir la ingesta de alimentos en momentos de abundancia de los mismos, estando postulada como una de las causas para diabetes inducida por obesidad¹²⁸.

Mitchell y colaboradores¹²⁹ realizaron un estudio de marcadores genéticos e insulinoresistencia en 10 familias mejicano-americanas, donde de un total de 471 adultos, se seleccionaron 391 los cuales no eran diabéticos con una edad promedio fue de 35-36 años e índices de masa corporal de 28,2-29,6 kg/m². Se buscaron marcadores genéticos de linkage entre la insulina, resultando en la aparición de un QTL (carácter de locus regulador de cantidad – Quantitative Trait Locus) relacionado con la cantidad de insulina basal en el brazo corto del cromosoma 3, donde se han localizado 2 genes: la ACOX2 (oxidasa de aciles CoA de cadena ramificada) el cual participa en la degradación de ácidos grasos de cadena ramificada y en la síntesis de ácidos biliares, y el GBE1 (enzima ramificadora de glucógeno) quien junto a la glucógeno sintasa se encarga de la producción y almacén del glucógeno.

Dislipidemia

En 1995, Haffner y colaboradores¹³⁰ estudiaron el tamaño de las LDL en mejicanos residiendo en Ciudad de México y en mejicanos-americanos de San Antonio, Texas, reportando que los residiendo en México presentan mayores niveles de TAG, menores niveles de HDL en comparación con los residentes de Texas y partículas de LDL más pequeñas. El estudio IRAS⁶¹ determinó el tamaño de las partículas en afroamericanos, hispanicos y blancos no hispanicos, reportando que los hispanicos presentaron LDL más pequeñas, con menores niveles de HDL que los blancos no hispanicos, sugiriendo la presencia de un perfil aterogénico de alto riesgo, ya que unas LDL pequeñas

Enfermedad Hipertensiva Esencial (EHE)

En la reunión de MERCOSUR sobre la hipertensión

en el 2000¹³¹ se llegó a la conclusión de que los países miembros de la organización estaban iniciando la ola epidémica de hipertensión, donde en Argentina el porcentaje es de 24,6%, en Brasil de 24%, Chile y Paraguay con un 23% y Uruguay con un 25%, donde la mitad de éstos desconocen su padecimiento y un tercio de los que saben su diagnóstico están en tratamiento. En Ciudad de México¹³² se demostró que los pacientes hipertensos tenían otros factores de riesgo asociados, como el tabaquismo (38,4%), diabetes (18,8%), sedentarismo (70%), obesidad y sobrepeso (67,8%), lo que dificulta tanto el manejo como el pronóstico de estos pacientes.

El National Health and Nutrition Survey III¹³³ reportó que aproximadamente 43 millones de personas en los Estados Unidos padecían de hipertensión, donde los mejicanos-americanos estuvieron en un 22,6%, en comparación con los afroamericanos (32,4%) y los blancos no hispanicos (23,3%). Laffer y Elijovich¹³⁴ exponen que los hispanicos residiendo en Estados Unidos no se han beneficiado de la disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, ya que los pacientes hipertensos muestran daño a órgano blanco semejante a los afroamericanos, lo cual es paradójico ya que los hispanicos tienen una baja prevalencia de hipertensión, atribuyéndolo a las desventajas socioeconómicas y culturales que afectan su acceso a la atención médica, como por ejemplo, aislamiento, la barrera del idioma, falta de conocimiento nutricional, pobreza, bajo nivel de educación y desempleo, los cuales impiden controlar los factores metabólicos “tempranos” como la dislipidemia y la obesidad.

Se ha demostrado que las poblaciones hispanicas la presencia de hiperinsulinemia precede al desarrollo de hipertensión¹³⁵, por lo que Xiang y colaboradores¹³⁶ plantearon que existe un control génico dual para la hipertensión y la sensibilidad a la insulina en familias hispanicas con un caso índice de hipertensión, reportando que dentro de las familias hispanicas existe una influencia heredable para modular la presión sistólica, la sensibilidad a la insulina y la obesidad, siendo más fuerte la correlación entre los hermanos que con los padres, lo que podría explicar la aparición de hipertensión a temprana edad en hispanoamericanos. Luego el equipo de Cheng¹³⁷ demostró que la presencia de un QTL que controla los niveles de insulina basal, presión sistólica y otros rasgos metabólicos se localizan en el brazo largo del cromosoma 7 en familias hipertensas hispanicas, resultados que concuerdan con los hallados en los indios Pima¹³⁸, dando más validez a la teoría del impacto del genotipo de los indios nativos americanos y sus poblaciones relacionadas en el metabolismo de la glucosa y la insulina. Cheng y su equipo proponen dos genes involucrados: el gen de la leptina y el gen para la proteína fosfatasa 1 reguladora de la subunidad 1 –PPP1R3 (ver apartado de Indígenas Nativos Norteamericanos).

Enfermedad Cerebrovascular

Saposnik y colaboradores¹³⁹ realizaron un estudio comparativo entre individuos norteamericanos de Boston y suramericanos de Buenos Aires en relación a la frecuencia y tipos de enfermedades cerebrovasculares reportando que: los individuos argentinos presentaban mayor porcentaje de hipertensión (75% vs 65%), uso de cigarrillo y hábito alcohólico, mientras que los de Boston presentaban un mayor porcentaje de antecedentes de apoplejía (18% vs 13%), dentro de los argentinos fue más frecuente la hemorragia intracerebral, mientras que los norteamericanos fue más frecuente el accidente cardioembólico, concluyendo entonces que los individuos argentinos (caucásicos y nativos) tienen mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágica probablemente por una mayor prevalencia de hipertensión. El estudio del Norte de Manhattan¹⁴⁰ es el primero en investigar la aterosclerosis carotídea en una cohorte multiétnica, donde los hispánicos tuvieron los menores índices de grosor, en comparación con los negros o los blancos no hispánicos, resultado el cual no pudo ser atribuido a factores socioeconómicos, sino más bien a factores genéticos, resultados que concuerdan con los del estudio IRAS¹⁴¹, donde los hispánicos tenían menor grosor de la carótida común y la carótida interna en comparación con los blancos no hispánicos luego de ajustes demográficos e insulinoresistencia.

Los indígenas norteamericanos

Los indígenas norteamericanos (al igual que los suramericanos) provienen de las comunidades euroasiáticas que emigraron por el estrecho de Bering. Por razones de espacio, nos limitaremos a comentar un poco sobre los pueblos indígenas que nos interesan para el apartado. El grupo de los Indios Pima descenden de aborígenes mejicanos que migraron hacia la zona de Arizona en el año 300 a.C., el pueblo Navajo y el Apache provienen de cazadores que migraron desde Canadá por las llanuras occidentales de Estados Unidos, los Inuit (esquimales) son un grupo interesante de nativos ya que se han adaptado de una manera espectacular al clima ártico y descenden de los pobladores asiáticos que migraron muchos años después de los primeros grupos que dieron origen a los otros indígenas de América, y los Hawaianos los cuales provienen de los polinesios quienes cruzaron el Pacífico para llegar al complejo de islas.

El estudio Strong Heart¹⁴² fue conducido para determinar la tasa de enfermedad cardiovascular y prevalencia de factores de riesgo en 13 tribus indígenas: los Pima-Maricopa-Papago de Arizona central, los Apaches-Caddo-Comanche-Delaware, Fort Sill Apache-Wichita del Sur de Oklahoma, los Spiti Lake de Dakota del Norte, y los Oglala-Cheyenne River Sioux de Dakota del Sur (en total 4549 individuos entre 45-74 años), reportando que los grupos presentaban hipercolesterolemia pero los niveles eran menores que

los niveles promedio del país (>de 20mg/dl menos), la prevalencia de hipertensión fue más elevada en los indígenas de Oklahoma y Arizona que en la nación entera, la obesidad fue encontrada en los tres grupos, con los indios de Arizona teniendo las más altas tasas, además este grupo tiene la mayor tasa de diabetes (60% de los participantes eran diabéticos). Un año más tarde, en 1996, aparecen otros datos del Strong Heart Study¹⁴³, esta vez relacionados con las tasas de hipertensión en la población, donde los datos fueron comparados con el NHANES III. Se publica que los indios americanos de Arizona y Oklahoma tienen una incidencia semejante a la de los blancos en el NHANES III pero los indios de ambas Dakotas tienen menores valores. La diferencia de valores entre los centros de Dakota y los de Arizona/Oklahoma lo atribuyen al cigarrillo (cuyo consumo es elevado en los Sioux y los Pima), diabetes mellitus y obesidad. En 1999, se publicó otro reporte del Strong Heart Study¹⁴⁴, pronunciando que la tasa de apoplejía era menor en los Indios norteamericanos en comparación a otros estudios (ARIC y CHS), sin embargo, la tasa de enfermedad cardiovascular fue dos veces más alta que el ARIC, lo que se traduce en una tasa mayor en comparación a otras poblaciones de los Estados Unidos. El grupo de investigadores reporta que la mejor explicación para esto es la alta prevalencia de diabetes en estas comunidades, donde esta enfermedad fue el mayor determinante para enfermedad cardiovascular en 56% de los hombres y 78% de mujeres.

Obesidad y Diabetes

Las principales causas asociadas a la prevalencia de enfermedad cardiovascular en este grupo racial son la obesidad y la diabetes mellitus. La "enfermedad dulce" no se conocía entre los aborígenes nativos de Norteamérica hasta 1940, y en la población aborígen canadiense hasta hace un par de décadas, afectando a un cuarto de la población >45 años¹⁴⁵. En 1991, 6% de la población aborígen >15 años presentaban la condición en comparación con el 2% de la población general¹⁴⁶. El hallazgo positivo de diabetes gestacional hace pensar en un riesgo para diabetes en comunidades no indígenas pero el desarrollo de diabetes gestacional es una característica de diabetes franca en los aborígenes¹⁴⁵.

Los grupos de nativos americanos tienen diferentes porcentajes de DM2¹⁴⁷⁻¹⁴⁸: los Pima >50%, los esquimales 12,1%, los grupos de la costa 24,3% y los de la Península de Alaska 32,6%. Se ha planteado que es el fenotipo frugal el responsable de la incidencia de obesidad, probablemente por cambios en la dieta (alta en calorías y carbohidratos), el cual entonces produce la insulinoresistencia característica de estos grupos. Aunque la diabetes es fenómeno poco común para los nativos de Alaska, es un evento que desde hace más de 10 años ha venido incrementándose, como lo demuestra el reporte de Ebbesson y colaboradores¹⁴⁹, los cuales luego de realizar un es-

tudio con 3 cohortes de nativos esquimales reportaron que la incidencia de diabetes en estas poblaciones era más alta de lo que se pensaba, atribuyéndolo posiblemente a un genotipo frugal.

Lindsay y colaboradores¹⁵⁰ reportaron en el 2002 que el aumento de peso en los niños Pima comienza en los 6 primeros meses de vida y desde los 2-11 años, por lo que recomiendan programas de intervención incluso desde el período prenatal. Actualmente están padeciendo de una epidemia de DM2 en su población infantil y adolescente, donde en los últimos 30 años 125 niños de 5-19 años han sido diagnosticados con DM2¹⁵¹, con los siguientes factores asociados: i) la influencia genética, ya que la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 tienen por lo menos un padre con diabetes o han nacido de madres que desarrollaron diabetes gestacional, ii) la obesidad, teniendo en cuenta que la obesidad en estos niños indígenas se desarrolla en la infancia, incluso durante la vida intrauterina representado por niños macrosómicos o nacidos de bajo peso, iii) en este grupo infantil también se encuentran otros rasgos metabólicos de riesgo como hipercolesterolemia (7%), hipertensión arterial (18%) y microalbuminuria (22%). Se ha establecido una relación entre el bajo peso al nacer (desnutrición in utero) y el desarrollo de DM2 de forma temprana, en vista de esto Dabalea y colaboradores¹⁵² realizaron un estudio correlativo para investigar los mecanismos de esta asociación en una de las poblaciones con mayor prevalencia de diabetes: los Pima. Tomaron 3061 indios entre 5-29 años y realizaron un test de tolerancia glucosada oral y HOMA-IR, reportando que además de existir una relación inversa entre el peso al nacer y los niveles de insulina basal, postprandial y HOMA-IR, los del grupo de bajo peso eran más delgados que los controles pero más insulinoresistentes.

Se sabe que los Indios Pima tienen el récord mundial de prevalencia en diabetes mellitus, y por lo tanto han sido utilizados como fuente de material genético para la búsqueda de diabetogénes, entre ellos está el gen de la PPP1R3 (proteína fosfatasa 1 reguladora de la subunidad 1) localizado en el cromosoma 7q31.1-q31.2, el cual ha sido asociado con la síntesis de glucógeno, el cual es más prevalente en este grupo que en los blancos¹⁵³, concordando con los datos sobre una disminución en la síntesis de glucógeno en músculo esquelético de los Indios Pima¹⁵⁴. Por otro lado, se ha determinado que la gamma globulina es un predictor de diabetes en este grupo¹⁵⁵, ya que los niveles de esta globulina se correlacionan directamente con IMC, tolerancia a la glucosa y diabetes. La gamma globulina es parte de los marcadores de la inflamación, los cuales se han asociado con la obesidad, ya que el tejido adiposo además de servir como almacén de energía, actúa como glándula endocrina, sintetizando entre otras hormonas, sustancias inflamatorias, como por

ejemplo el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α) y la Interleucina 6 (IL-6)¹⁵⁶. El TNF- α actúa como una hormona paracrina y autocrina para el tejido adiposo (especialmente el visceral) diferenciado, el cual se relaciona directamente con el IMC e inversamente con la sensibilidad a la insulina, ya que esta citocina es capaz de producir insulinoresistencia, mediante la fosforilación alostérica inhibitoria de IRS-1¹⁵⁷, lo que agrava la obesidad. La IL-6 es otra citocina sintetizada en el tejido adiposo que ejecuta funciones similares al TNF- α , de hecho esta última es capaz de estimular más de 50 veces su síntesis en adipocitos viscerales diferenciados. La IL-6 por sí misma puede estimular la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, y junto al TNF- α se encarga de la activación hepática de la síntesis de reactantes de la fase aguda, liberación de TAG hepático y disminución de la actividad de la lipoproteína-lipasa, por lo que sus efectos en el metabolismo intermediario son agravantes¹⁵⁶. En vista de estos hallazgos se ha planteado que la inflamación crónica precede al síndrome de insulinoresistencia y a la DM2¹⁵⁸ por ende los marcadores de la inflamación se han vuelto importantes a la hora de predecir el inicio y la evolución del paciente metabólica y fenotípicamente obeso.

Otros genes implicados en la diabetes en los Pimas, son las proteínas desacoplantes (UCP) 2 y 3, las cuales fueron analizadas en un estudio conducido por Schrauwen y colaboradores¹⁵⁹. El gen de UCP 2 se encuentra en el cromosoma 11q13 y el UCP3 se encuentra a 8 kilobases del UCP2, y se determinó en el estudio que la síntesis de UCP3 se encuentra incrementada en el músculo esquelético de los indios Pima, asociándose a disminución del metabolismo energético basal, una de las principales teorías para la obesidad.

Las modificaciones en la dieta del indio Pima han hecho estragos con su salud, favoreciendo a la aparición de obesidad y DM2. A través de los años, la dieta tradicional de estos grupos indígenas basada en caza y la recolecta de granos, frutas y legumbres ha sido sustituida por una dieta típica norteamericana. Williams y colaboradores¹⁶⁰ sometieron a un grupo de 165 indios Pima no diabéticos a una dieta "anglo" (occidental), mixta ó nativa para observar los efectos de la misma a largo plazo, reportando que el chance de desarrollo de diabetes con la dieta "anglo" es 2,5 veces más alta en comparación con el 1,3 de la dieta mixta y la nativa, concluyendo entonces que la dieta nativa reduce el riesgo de diabetes en los Pima.

Dislipidemia

Ya es bien conocido como es el patrón lipídico aterogénico: niveles elevados de TAG y LDL con niveles bajos de HDL. Aunque este perfil puede aparecer por modificaciones del estilo de vida, incluyendo régimen dietético y disminución de la actividad física, la influencia genética siempre se hace sentir. Impera-

tore y colaboradores¹⁶¹ realizaron un sondeo genético en un grupo de indios Pima para determinar locus relacionados el perfil lipídico, reportando que hay una fuerte relación entre colesterol total y el cromosoma 19p (donde se encuentra el gen del receptor de LDL), una relación débil para HDL y cromosoma 3q (se encuentra el gen de la enzima polifuncional peroxisomal), y los TAG se asociaron con el cromosoma 2p y 3p.

Aceite de Pescado

Como se dijo anteriormente, los nativos americanos de Alaska presentan bajos índices de enfermedad cardiovascular, aunque desde hace una década aproximadamente han venido aumentando lentamente. Esta faceta protectora de los esquimales se ha atribuido a una dieta basada en pescados y otros animales marinos, el cual les provee de ácidos grasos poliinsaturados $\omega-3$ (PUFA $\omega-3$), básicamente ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), donde el EPA contiene 20 carbonos con 5 dobles enlaces, mientras que el DHA tienen 22 carbonos y 6 dobles enlaces. Las primeras impresiones sobre su acción benéfica en el área cardiovascular se observaron hace más de 20 años, apreciándose esto en estudios como el realizado entre los Inuit de Groenlandia y los individuos de Dinamarca, donde los primeros tenían una significativa baja tasa de muerte por infarto agudo del miocardio¹⁶². Numerosos estudios han demostrado que la suplementación de PUFA $\omega-3$ reduce los marcadores hemostáticos proateroscleróticos¹⁶³, disminuye los porcentajes de muerte y de reinfarcto¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. El mecanismo de acción de estos aceites puede describirse de la siguiente manera¹⁶⁷, estos ácidos reemplazan a los ácidos grasos $\omega-6$ en la membrana plasmática celular, lo que altera las propiedades fisicoquímicas de la membrana otorgándoles mayor flexibilidad a las mismas lo que mejora el ensamblaje tridimensional de receptores, modifica la señalización intracelular, expresión génica y procesos sintéticos. En otras palabras, se ha demostrado que los PUFA $\omega-3$ reducen la adherencia y agregación plaquetaria¹⁶⁸ (mediante la disminución de tromboxano A_2), reduce los niveles de TAG¹⁶⁸⁻¹⁶⁹ y tienen potencial antiarritmogénico¹⁷⁰.

Referencias

- Williams D. "Race and health: basic questions, emerging directions". *Ann Epidemiol* 1997;7:322-333.
- Grundy S. et al. "Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham". *Circulation* 1998;97:1876-1887.
- F.M. Gradstein, J.G. Ogg, A.G. Smith, et al. *A Geologic Time Scale* 2004. 2004; Cambridge University Press.
- Alles, D. L. and Stevenson, J. C. (2003). *Teaching Human Evolution*. The American Biology Teacher, Vol. 65, No. 5(May), 333-339.
- Bar-Yosef, O. "The Upper Paleolithic revolution", *Annu Rev Anthropol* 2002;31:363-93.
- Eaton S, Eaton S. "Paleolithic vs modern diets—selected pathophysiological implications". *Eur J Nutr* 2000; 39(2):67-70.
- O'Dea K. "Obesity and diabetes in the land of milk and honey". *Diabetes Metab Rev* 1992;8(4):373-388.
- Wendorf M, Goldfine I. "Archaeology of NIDDM. Excavation of the thrifty genotype". *Diabetes* 1991;2:161-165
- Dabelea D, Hanson R, et al. "Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children". *Diabetologia* 1998;41(8):904-910.
- Lee E, Howard B, et al. "Diabetes and impaired glucose tolerance in three American Indian populations aged 45-74 years". *Diabetes Care* 1995;18(5):599-610.
- Baschetti R. "Genetically unknown foods or thrifty genes?". *Am J Clin Nutr* 1999;70:420-5
- Hill J, Peters J. "Environmental Contributions to the Obesity Epidemic". *Science* 1998;280(5368):1371-1374.
- Merat S, Casanada F, et al. "Wester-type diet induce insulin resistance and hyperinsulinemia in LDL receptor deficient mice but do not increase aortic atherosclerosis compared with the normoinsulinemic mice in which similar plasma cholesterol levels are achieved by a fructose rich diet". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1223-1230.
- Gelehrter T, Collins F, Ginsburg D. "Population genetics and multifactorial inheritance". En Gelehrter T, Collins F, Ginsburg D "Principales of medical genetics" Segunda Edición, Editorial Williams & Wilkins, Maryland – Estados Unidos. 1998, pp 43-59.
- Goldstein D, Chikhi L. "Human migrations and population structure: what we know and why it matters". *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:129-152.
- Dallongeville et al. "Modulation of plasma triglyceride levels by apo E phenotype: a meta-analysis". *J Lipid Res* 1992;33:447-454.
- Tang M, Maestre G. et al. "Effect of age, ethnicity and head injury on the association between APOE genotypes and Alzheimer's disease". *Ann NY Acad Sci* 1996;802:6-15.
- Ubbick J, Vermaak W, et al. "Effective homocysteine metabolism may protect south African blacks against coronary heart disease". *Am J Clin Nutr* 1995;62:802-808.
- Kuller LH. et al. "Cardiovascular diseases and stroke in African Americans and other racial minorities in the United States: a statement for health professionals". *Circulation*. 1991;83:1462-1480.
- Oberman A, Cutta G. "Issues in the natural history and treatment of coronary heart disease in black populations: surgical treatment". *Am Heart J.* 1984;108:688-694.
- Houghton J, Prisant L, Carr A, Flowers N, Frank M. "Racial differences in myocardial ischemia and coronary flow reserve in hypertension". *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1123-1129.
- Comuzzie A, Allison D. "The search for human obesity genes". *Science* 1998;280(5368):1374-1377.
- Weyer C, Snitker S, Bogardus C, Ravussin E. "Energy metabolism in Africans Americans: potential risk factor for obesity?". *Am J Clin Nutr* 1999;70(1):13-20.
- Oppert J, Vohl M, Chagnon M, et al. "DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat". *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:526-31
- Kimm S, Glynn N, et al. "Racial differences in the relation between

- uncoupling protein genes and resting energy expenditure". *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):714-719.
26. Yanovski J, Diament A, et al. "Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children". *Am J Clin Nutr* 2000;71(6):1405-1412.
 27. Hickner R, Privette J, McIver K, Barakat H. "Fatty oxidation in African American and Caucasian women during physical activity". *J Appl Physiol* 2001;90:2319-2324.
 28. Albu J, Curi M, et al. "Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity". *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 1999;277(40):551-560.
 29. Danadian K, Lewy V, et al. "Lipolysis in African American children: is it a metabolic risk factor to obesity?". *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3022-3026.
 30. Sumner A, Kushner H, et al. "Sex differences in African American regarding sensitivity to insulin's glucoregulatory antilipolytic actions". *Diabetes Care* 1999;22:71-77.
 31. Harris M. "Noninsulin-dependent diabetes mellitus in blacks and white Americans". *Diab Metab Rev* 1990;6:71-90.
 32. Arslanian S, Danakian K. "Insulin secretion, insulin sensitivity and diabetes in black children". *Trend endocrinol metab* 1998;9:194-199.
 33. Danadian K, Balasekaran G, et al. "Insulin sensitivity in African American children with or without family history of type 2 diabetes". *Diabetes Care* 1999;22:1325-1329.
 34. Svec F, Natasi K, et al. "Black-white differences contrasts in insulin levels during pubertal development. The Bogalusa Heart study". *Diabetes* 1992;41(3):313-317.
 35. Pinhas-Hamiel O, Dolan L, Daniels S, et al. "Increased incidence of non insulin dependent diabetes mellitus among adolescents". *J Pediatr* 1996;128:608-615.
 36. Scott C, Smith J, Cradock M, et al. "Characteristics of youth onset non insulin dependent diabetes mellitus and insulin dependent diabetes mellitus at diagnosis". *Pediatrics* 1997;100:84-91.
 37. Libman I, Pietropaolo M, Trucco M, et al. "Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM". *Diabetes Care* 1998;21:1824-1827.
 38. Arslanian S, Suprasongsin C, Janosky J. "Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal children". *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1923-1927.
 39. Rossenbloom A, Joe J, Young R, Winter W. "Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth". *Diabetes Care* 1999;22:345-354.
 40. Garant M, Kao L, et al. "SNAP43 of CANP10 and the risk of type 2 diabetes in African Americans". *Diabetes* 2002;51:231-237.
 41. Cappuccio F, Cook D, et al. "Prevalence, detection and management of cardiovascular risk factors in different ethnic groups in south London". *Heart* 1997;78:555-563.
 42. Cooper R, Rotimi CN. "Hypertension in populations of West African origin: is there a genetic predisposition?" *J Hypertens*.1994;12:215-227.
 43. Foster C, Rotimi C, Fraser H, Sundarum C, et al. "Hypertension, diabetes and obesity in Barbados: findings from a recent population-based survey". *Ethn Dis*. 1993;3:404-412.
 44. Cooper R, Rotini C. "Hypertension in blacks". *Am J Hypertens* 1997;10:804-812.
 45. González-Albarrán, O, Ruilope L, Villa E, García R. "Salt sensitivity: concept and pathogenesis". *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:s15-s26.
 46. Sullivan J. "Salt sensitivity: definition, conception, methodology and long term issues". *Hypertension* 1991;17:61-68.
 47. Brier M, Luft F. "Sodium kinetics in white and black normotensives subjects: possible relevance to salt-sensitive hypertension". *Am J Med Sci* 1994;307:s38-s42.
 48. He F, Markandh N, et al. "Importance of the rennin system in determining blood pressure fall with salt restriction in black and white hypertensives". *Hypertension* 1998;32:820-824.
 49. Baker E, Ireson N, et al. "Transepithelial sodium absorption is increased in people of African origin". *Hypertension* 2001; 38:76-80.
 50. Cooke J, Dzau V, et al. "Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease". *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
 51. Shi Y, Massagué J. "Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus". *Cell*;113(6): 685-700.
 52. Swynghedauw B. "Molecular mechanisms of myocardial remodeling". *Physiol Rev* 1999;79(1):215-262.
 53. Suthanthiran M, Li B, et al. "Transforming growth factor β -1 hyperexpression in African Americans hypertensives: a novel mediator of hypertensive and / or target organ damage". *PNAS* 2000;97(7):3479-3484.
 54. Dammerman M. "Genetic Basis of Lipoprotein Disorders". *Circulation* 1995 ;91:505-512.
 55. Xu Y, Berlung L, et al. "A common Hpa I RFLP of apoprotein C-I increases gene transcription an exhibits ethnically distinct pattern of linkage disequilibrium with alleles of apoprotein E". *J Lipid Res* 1999;40:50-58.
 56. Brown S, Hutchinson J, et al. "Plasma lipid, lipoprotein cholesterol and apoproteins distribution in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:1139-1158.
 57. Vega G, Clark L, et al. "Hepatic lipase activity is lower in african american men than in white american men : effects of 5'flanking polymorphism of the hepatic lipase gene (LIPC)". *J Lipid Res* 1998;39:228-232.
 58. Nie L, Niu S, et al. "Three polymorphisms associated with low hepatic lipase activity is common in African Americans" *J Lipid Res* 1998;39:1900-1903.
 59. Rizzo Z, Berneis K. "Low-density lipoprotein and cardiovascular risk assessment". *QJM*;99(1):1-14.
 60. Krauss R. "Triglyceride-rich lipoprotein, LDL-particle size, and atherogenesis". *American Association of Clinical Endocrinologists Ninth Annual Meeting and Clinical Congress*. Atlanta, Georgia, Mayo 2000.
 61. Haffner S, D'Agostino R, et al. "LDL size in African Americans, Hispanics and non Hispanics whites. The Insulin Resistance Atherosclerosis study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2234-2240.
 62. Wald N, Law M, et al. "Apoproteins and ischemic heart disease: implications for screening". *Lancet* 1994;343:75-79.
 63. Celorio A, Rodríguez J, et al. "La lipoproteína (a) es predictora de severidad angiográfica en varones menores de 50 años con inicio clínico de enfermedad coronaria". *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:1-6.
 64. Olascoaga A, Ventura J, et al. "Lipoproteína (a) y riesgo aterogénico en pacientes con hemodiálisis crónica". *Rev Mex Patol Clin* 2001;48(3):161-165.
 65. Kronenberg F, Kronenberg M, et al. "Role of lipoprotein (a) and apo (a) phenotype in atherogenesis. Perspective results from the Brunck

- study". *Circulation* 1999;100:1154-1160.
66. Marcovina S, Alber J, et al. "Differences in Lp(a) concentrations and apo (a) polymorphisms between black and white americans". *J Lipid Res* 1996;37:2569-2585.
 67. Peña A, Izaguirre R, Angles-Cano E. "Lipoproteína (a), ¿es un factor de riesgo en la enfermedad aterotrombótica coronaria?". *Arch Cardiol Mex* 2001;71(3):188-192.
 68. Mooser V, Berger M, et al. "Major reduction in plasma Lp (a) levels during sepsis and burns". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1137-1142.
 69. Sesmilo G, et al. "Effects of Growth Hormone Administration on Inflammatory and Other Cardiovascular Risk Markers in Men with Growth Hormone Deficiency". *Ann Internal Med* 2000;133(2):111-122.
 70. Fontana P, Mooser V, et al. "Dose-dependent inverse relationship between alcohol consumption and serum Lp(a) levels in black African males". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1075-1082.
 71. Cooke J, Dzau V, et al. "Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease". *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
 72. Shattil S, Kashiwagi H, Pampori N. "Integrin signaling: the platelet paradigm". *Blood* 1998;91(8):2645-2657.
 73. Warren J, Pons F, Brady A. "Nitric oxide in biology: implications for cardiovascular therapeutics". *Cardiovasc Res* 1994;28:25-30.
 74. Fuster V, Fayad Z, Badimon J. "Acute coronary syndromes: biology". *Lancet* 1999;353:5-9.
 75. Topol E, Byzova T, Plow F. "Platelet GP IIa/III β blockers". *Lancet* 1999;353:227-231.
 76. Hooper W, Lally C, Austin H, et al. "The relationship between polymorphisms in the endothelial cell nitric oxide synthase gene and the platelet GP IIIa gene with myocardial infarction and venous thromboembolism in African Americans". *Chest* 1999;116:880-886.
 77. Markus H, Kapozsta Z, et al. "Common carotid intima-media thickness in UK african caribbeans and its relation to chronic inflammation and vascular candidate gene polymorphism", *Stroke* 2001;32:2465-2471.
 78. Janus E, Postiglione A, et al. "The modernization of Asia. Implications for coronary heart disease". *Circulation* 1996;94:2671-2673.
 79. Lee J, Heng D, et al. "Risk factors and incident coronary heart disease in Chinese, Malay and Asian Indian males: the Singapore cardiovascular cohort study". *Int J Epidemiol* 2001;30:983-988.
 80. King H, Rewers M, for the World Health Organization Ad Hoc Diabetes Reporting Group. "Global estimates for the prevalence rates of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults". *Diabetes Care* 1993;16:157-177.
 81. Ding Y, Chang W, Chen M. "Changes in nutritional supply and atherosclerotic diseases from 1945 to 1989 in Taiwan". *J Clin Biochem Nutr* 1992;13:137-146
 82. Hughes K, Yeo P, Lun K, Thai A, et al. "Cardiovascular diseases in Chinese, Malays and Indians in Singapore, II: differences in risk factors". *J Epidemiol Community Health* 1990;44:29-35.
 83. Collins V, Dowse G, et al. "High mortality from cardiovascular disease and analysis of risk factors in Indian and Melanesian Fijians". *Int J Epidemiol* 1996;25(1):59-69.
 84. Chadha S, Radhakrishnan S, Ramachandran K, Kaul U, Gopinath N. "Epidemiological study in coronary heart disease in urban population of Delhi". *Indian J Med Res* 1990;92:424-430.
 85. Yusuf S, Reddy S, et al. "Global burden of cardiovascular diseases: part II: variation in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies". *Circulation* 2001;104:2855-2564.
 86. Bhopal R. "Epidemic of cardiovascular disease in South Asians". *BMJ* 2002;324:625-626.
 87. Gupta R, Gupta V, Sarna M, et al. "Prevalence of coronary heart disease and risk factors in urban Indian population: Jaipur Heart Watch-2" *Indian Heart J* 2002;54:59-66.
 88. Sugano M, Hirahara F. "Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan". *Am J Clin Nutr* 2000;71(1):189-196.
 89. Iso H, Sato S, Folsom A, Shimamoto T, et al. "Serum fatty acids and fish intake in rural Japanese, urban Japanese, Japanese American and Caucasian American men". *Int J Epidemiol* 1989;18:374-81.
 90. Curb J, Aluli N, Kautz J, et al. "Cardiovascular risk factor levels in ethnics Hawaiians". *Am J Public Health* 1991;81(2):164-167.
 91. Collins V, Dowse G, et al. "Increasing prevalence of NIDDM in the Pacific Island population of Western Samoa over a 13-year period". *Diabetes Care* 1994;17(4):288-296.
 92. Mau M, Grandinetti A, et al. "The insulin resistance syndrome in native Hawaiians. Native Hawaiians Health Research (NHHR) Project". *Diabetes Care* 1997;20(9):1376-1380.
 93. Singh R, Mohammad F, et al. "Low fat intake and coronary artery disease in a population with higher prevalence of coronary artery disease: The Indian Paradox". *J Am Coll Nutr* 1998;17(4):342-350.
 94. Grundy S, Cleeman J, Merz R, et al National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
 95. Wang J, Thornton J, Russels M, et al. "Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements". *Am J Clin Nutr* 1994;60:23-28.
 96. Jee S, Lee S, et al. "Effect of smoking on the paradox of high waist-to-hip ratio and low body mass index". *Obesity Res* 2002;10:891-895.
 97. Park Y, Allison D, et al. "Larger amounts of visceral adipose tissue in Asian Americans". *Obesity Res* 2001;9:381-387.
 98. Raji A, Seely E, et al. "Body fat distribution and insulin resistance in healthy asian indians and caucasians". *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5366-5371.
 99. Whincup P, Gilg J, Papacosta O, et al. "Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children". *BMJ* 2002;324(6):1-6.
 100. Middlekoop B, Kesarlal-Sadhoeram S, et al. "Diabetes mellitus among South Asian Inhabitants of the Hague: high prevalence and an age-specific socioeconomic gradient". *Int J Epidemiol* 1999;28:1119-1123.
 101. Wild S, Fischbacher C, Brock A, et al "Mortality from all causes and circulatory disease by country of birth in England and Wales 2001-2003". *J Pub Health Adv* 29(2):191-198.
 102. Kain K, Catto A, et al. "Insulin resistance and elevated levels of tissue plasminogen activator in first-degree relatives of South Asians patients with Ischemic Cerebrovascular disease". *Stroke* 2001;32:1069-1073.
 103. Sakar R, Misra A, et al. "Plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity in normoglycemic hypertriglyceridemic North Asian Indian subjects: a preliminary case-control study". *Indian Heart J* 2001;53:61-65.
 104. Kamath S, Hussain E, et al. "Cardiovascular disease risk factors in 2

- distinct ethnic groups: Indian and Pakistani compared with American premenopausal women". *Am J Clin Nutr* 1999;69:621-631.
105. Gopinath N, Chadha S, et al. "What is a desirable profile?". *Indian Med J* 1994;46:325-327.
 106. Gupta R, Kaul V, et al. "Lipid abnormalities in coronary heart disease: a population-based case-control study". *Indian Heart J* 2001;53:332-336.
 107. Ohashi R, Mu h, Wang X, et al. "High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insight from mutations". *QJM* 98(12):845-856.
 108. Inazu A, Brown M, Hesler L, et al. "Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl ester transfer protein gene mutation" *NEJM* 1999;323:1234-1238.
 109. Zhong S, Sharp D, Grove J, et al. "Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels": *J Clin Invest* 1996;97:2917-2923.
 110. Durand P, Prost M, et al. "Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease". *Lab Invest* 2001;81(5):645-672.
 111. Chambers J, Ireland H, et al. "Methylentetrahydrofolate reductase 677 C→T mutation and coronary heart disease in UK Asian Indians". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2448-2452.
 112. Refsum H, Yajnik C, et al. "Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians". *Am J Clin Nutr* 2001;74(2):233-241.
 113. Burke J, Williams K, et al. "Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas compared with that of Mexico City, Mexico". *Diabetes Care* 2001;24:1573-1578.
 114. Tortolero S, Goff, D, et al. "Cardiovascular risk factors in Mexican-Americans and non-hispanic white children. The Corpus Christi Child Heart Study". *Circulation* 1997;96:418-423.
 115. Cruz M, Bergman R, et al. "Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese hispanic children with a family history of type 2 diabetes". *Diabetes Care* 2002;25:1631-1636.
 116. Burrows R, Gattas V, et al. "Características biológicas, familiares y metabólicas de la obesidad infantil y juvenil". *Rev Med Chile* 2001;129:155-162.
 117. Nichaman M, García G. "Obesity in Hispanic Americans". *Diabetes Care* 1991;14(7):691-694.
 118. Pisabarro R, Irazábal E, Recalde A. "Primera encuesta nacional de sobrepeso y obesidad". *Rev Med Uruguay* 2000;16:31-38.
 119. Fanghänel G, Sánchez-reyes L, et al. "Obesidad como factor de riesgo para cardiopatía coronaria en trabajadores del Hospital general de México. Estudio PRIT". *Rev Endocrinol Nutr* 2001;9(2):51-59.
 120. Olvera E. "Panorama Epidemiológico de la diabetes mellitus". *Rev Mex Enfermer Cardiol* 2000;8(1-4):56-59.
 121. Gardner L, Stern M, Haffner S, et al. "Prevalence of diabetes in Mexican American: relationship to percent of gene pool derived from native Americans sources". *Diabetes* 1984;33:86-92.
 122. Flegal K, Ezzati T, Harris M, et al. "Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U.S. population". *Diabetes Care* 1991;14:639-648.
 123. Flegal K, Exxati T, Harris M, et al. "Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans and Puerto Ricans from the hispanic and nutrition survey, 1982-1984". *Diabetes Care* 1991;14(7):628-638.
 124. Lorenzo C, Serrano-Rios M, et al. "Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican-origin populations?". *Diabetes Care* 2001;24:2059-2064.
 125. Rosado-Guillermo C, Alvarez J, González A. "Influencia de la herencia maya sobre el riesgo de diabetes mellitus tipo 2". *Rev Endocrinol Nutr* 2001;9(3):122-125.
 126. Widén E, Lehto M, Kanninen T, et al. "Association of a polymorphism in the B3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns". *NEJM* 1995;333:348-351.
 127. Mitchel B, Banglero J, Comuzzie A, et al. "A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans". *J Clin Invest* 1998;101:584-587.
 128. Bates S, Kulkarni R, Seifert M, et al. "Roles for leptin receptor/STAT3-dependent and -independent signals in the regulation of glucose homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:169-178.
 129. Mitchell B, Cole S, et al. "Linkage of serum insulin concentrations to chromosome 3p in Mexican Americans". *Diabetes* 2000;49:513-516.
 130. Haffner S, González C, et al. "LDL size and subclass pattern in Mexico City residents and San Antonio Mexican Americans". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2136-2141.
 131. Bendersky M, et al. "Conclusiones del Simposio del MERCOSUR. Congreso de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial". Bariloche, Mayo 2000.
 132. Hernández-Hernández H, Brito-Zurita O, et al. "Prevalencia de factores de riesgo en pacientes hipertensos". *Rev Mex Cardiol* 1999;10(3):112-117.
 133. Burt V, Whelton P, et al. "Prevalence of Hypertension in the US adult population". *Circulation* 1995; 25:305-313.
 134. Laffer C, Elijovich F. "Suboptimal outcome of management of metabolic cardiovascular risk factors in Hispanics patients with essential hypertension". *Hypertension* 1995;26:1079-1084.
 135. Haffner S, Ferrannini E, Hazuda H, et al. "Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals". *Hypertension* 1992;20:38-45.
 136. Xiang A, Azen S, et al. "Evidence for joint genetic control of insulin sensitivity and systolic blood pressure in Hispanic families with a hypertensive proband". *Circulation* 2001;103:78-83.
 137. Cheng L, Davis R, et al. "Coincident linkage of fasting insulin and blood pressure to chromosome 7q in hypertensive Hispanic families". *Circulation* 2001;104:1255.
 138. Imperatore G, Hanson R, Pettitt D, et al. "Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes". *Diabetes* 1998; 47: 821-830.
 139. Saposnik G, Caplan L, González L, et al. "Differences in stroke subtypes among natives and Caucasians in Boston and Buenos Aires". *Stroke* 2000;31:2385-2389.
 140. Sacco R, Roberts K, et al. "Race-ethnicity and determinants of carotid atherosclerosis in a multiethnic population". *Stroke* 1997;28:929-935.
 141. D'Agostino R, Burke G, O'Leary D, et al. "Ethnic differences in carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Stroke* 1996;27:1744-1749.
 142. Welty T, Lee E, Yeh J, et al. "Cardiovascular risk factors among American Indians. The Strong Heart Study". *Am J Epidemiol* 1995;142(3):269-287.
 143. Howard B, Lee E, Yeh J, et al. "Hypertension In adult American Indians. The Strong Heart Study". *Hypertension* 1996;28:256-264.

144. Howard B, Lee, E, Cowan L, et al. "Rising tide of cardiovascular disease in American Indians. The Strong Heart Study". *Circulation* 1999;99:2389-2395.
145. Hall P. "Ironies and bittersweets". *CMAJ* 1999;160(9):1315-1316.
146. MacMillan M, MacMillan A, et al. "Aboriginal health". *CMAJ* 1996;155(11):1569-1578.
147. "Diabetes in American Indians and Alaska Natives". NIDDK, 2001. www.niddk.nih.gov
148. Burrows N, Geiss L, et al. "Prevalence of diabetes among native Americans and Alaska natives, 1990-1997". *Diabetes Care* 2000;23:1786-1790.
149. Ebbesson S, Schraer C, et al. "Diabetes and impaired glucose tolerance in three Alaskan Eskimo population". *Diabetes care* 1998;21(4):563.
150. Lindsay R, Cook V, et al. "Early excess weight gain of children in the Pima Indian population". *Pediatrics* 2002;109:e33.
151. Dabelea D, Pettitt D, et al. "Type 2 diabetes in minority children and adolescents. An emerging problem". *Endocrinol Metab Clin* 1999;28(4):709-29.
152. Dabalea D, Pettitt D, et al. "Birth weight, type 3 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults". *Diabetes Care* 1999;22:944-950.
153. Xia J, Scherer S, Cohen P, et al. "A common variant in PPP1R3 association with insulin resistance and type 2 diabetes". *Diabetes* 1998;47:1519-1524.
154. Freymond D, Bogardus C, et al. "Impaired insulin stimulated muscle glycogen synthase activation in vivo in man is related to low fasting glycogen synthase phosphatase activity". *J Clin Inves* 1988;82:1503-1509.
155. Lindsay R, Krakoft J, et al. "Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in Pima Indians population". *Diabetes* 2001;50:1598-1603.
156. Wajchenberg B. "Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relationship to the metabolic syndrome". *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738.
157. Kroder G, Bossenmaier B, et al. "Tumoral necrosis factor alpha and hyperglycemia induced insulin resistance". *J Clin Inves* 1996;97(6):1471-77.
158. Festa A, et al. "Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study". *Circulation* 2000;102:42-47.
159. Schrauwen P, Xia J, et al. "Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians". *Diabetes* 1999;48:146-149.
160. Williams D, Knowler W, et al. "The effect of Indian or Anglo dietary preference on the incidence of diabetes in Pima Indians". *Diabetes Care* 2001;24:811-816.
161. Imperatore G, Knowler, et al. "A locus influencing total serum cholesterol in chromosome 19p. Results from an autosomal genomic scan of serum lipid concentration in Pima Indians". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2651-2656.
162. Holub B. "Fish oil and cardiovascular disease". *CMAJ* 1989;141:1063.
163. Johansen O, Seljeflot I, et al. "The effect of supplementation with omega 3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1681-86.
164. Kromhout D, Bosschieter E, et al. "The inverse relation between fish oil consumption and 20 year mortality from coronary heart disease". *NEJM* 1985;312:1205-1209.
165. Kromhout D, Feskens E, et al. "The protective effect of a small amount of fish on coronary heart disease mortality an elderly population". *Int J Epidemiol* 1995;24:340-345.
166. Albert C, Hennekens C, et al. "Fish consumption and risk of sudden cardiac death". *JAMA* 1998;279:23-28.
167. Holub B. "Clinical nutrition:4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care". *CMAJ* 2002;166 (5); 608-615.
168. Stone N. "Fish consumption, fish oil, lipids and coronary heart disease". *Circulation* 1996;94:2337-2340.
169. Stark K, Park E, Maines V, Holub B. "Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy in a placebo-controlled, double-blind trial". *Am J Clin Nutr* 2000; 72:389-94.
170. Leaf A, Kang J, Xiao Y, et al. "The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary n-3 fatty acids". *J Membr Biol* 1999;172:1-11.