

Relación del perfil lipoproteico en sangre de cordón con las variables obstétricas y antropométricas en los recién nacidos. Diferencias en función del sexo

Juan de Dios García Díaz^a, María Jesús Gaspar Blázquez^b, María Bienvenido Villalba^c, Vicente Granizo Domínguez^c y José María Jiménez Bustos^c

^aUnidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

^cServicios de Análisis Clínicos y Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

Introducción. El bajo peso al nacer se ha reconocido como un nuevo factor de riesgo cardiovascular. La razón parece ser una resistencia a la insulina de origen genético o por nutrición insuficiente durante el desarrollo intrauterino. No se conoce la importancia que pueden tener en esta situación las alteraciones del metabolismo lipídico.

Pacientes y método. Estudio prospectivo de una cohorte consecutiva de 265 niños recién nacidos a término de embarazos no gemelares. Se recogieron los datos sobre la edad materna, las semanas de gestación, el tipo de parto, la puntuación en el test de Apgar y las variables antropométricas (circunferencia cefálica, talla, peso e índice ponderal [kg/m³]). Además, en todos ellos se analizó sangre del cordón para determinar las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos y apolipoproteínas (apo) A-1 y B. Se investigaron

Este trabajo fue financiado por una beca de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria, 2004.

Correspondencia: Dr. J.D. García Díaz.
Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Ctra. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.
Correo electrónico: jgarciad.hupa@salud.madrid.org

Recibido el 11 de octubre de 2006 y aceptado el 14 de mayo de 2007.

las posibles asociaciones y correlaciones entre los parámetros lipídicos y las variables obstétricas y antropométricas del recién nacido, así como la influencia del sexo.

Resultados. Los parámetros antropométricos estuvieron muy correlacionados entre sí y con las semanas de gestación. No hubo diferencias relevantes de éstos entre ambos sexos, salvo en la circunferencia cefálica. Las niñas presentaron concentraciones medias significativamente más altas que los niños de colesterol total (68,7 frente a 62,2 mg/dl), HDL (23,4 frente a 21,2), LDL (37,3 frente a 32,9), apo A-1 (70,7 frente a 66,5) y apo B (30,8 frente a 28,4). Los valores de los triglicéridos fueron similares (40,1 frente a 40,7). Se observaron correlaciones elevadas y significativas entre las distintas fracciones lipídicas y con las apoproteínas. Sin embargo, sólo se observó una correlación ligera entre la edad gestacional y los triglicéridos ($\rho = 0,27$) y del peso de las niñas con su HDL ($\rho = 0,26$). No hubo diferencias lipídicas relevantes entre los recién nacidos con índice ponderal bajo o normal.

Conclusiones. Las diferencias en el perfil lipídico de los recién nacidos dependen más de su sexo que de factores relacionados con el desarrollo fetal. La posible dislipemia asociada al peso bajo al nacer sería un factor aterogénico de aparición posterior.

Palabras clave:

Desarrollo fetal. Peso al nacer. Recién nacidos. Sangre de cordón. Lipoproteínas. Riesgo cardiovascular.

RELATIONSHIP BETWEEN LIPOPROTEIN PROFILE IN CORD BLOOD WITH OBSTETRIC VARIABLES AND ANTHROPOMETRY IN NEWBORNS. DIFFERENCES RELATED WITH SEX

Introduction. Low birth weight has been recognized as a new risk factor for the development of cardiovascular disease in adulthood. Possible causes are insulin resistance of genetic origin or adaptation to poor fetal nutrition during intrauterine growth. The importance of lipid metabolism at birth is unknown and data on the relationship between birth weight and later lipid profile are contradictory.

Patients and method. We performed a prospective study of a consecutive cohort of 265 full term newborns from single pregnancies. Data on maternal age, weeks of gestation, route of delivery, Apgar test, and anthropometric measures [head circumference, height, weight and ponderal index (kg/m^3)] were gathered. In addition, a cord blood sample was analyzed to determine concentrations of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, triglycerides, and apolipoproteins A-1 and B. The possible relationship between lipid parameters and obstetric and anthropometric variables in newborns, as well as the influence of sex, were investigated.

Results. Anthropometric measures were highly interrelated and were also correlated with gestational weeks, but no differences were found between the sexes, with the exception of head circumference. Girls showed a higher average concentration than boys of total cholesterol (68.7 vs. 62.2 mg/dl), HDL-cholesterol (23.4 vs. 21.2), LDL-cholesterol (37.3 vs. 32.9), apolipoprotein A1 (70.7 vs. 66.5), and apolipoprotein B (30.8 vs. 28.4). Triglyceride levels were similar (40.1 vs. 40.7) between girls and boys. Significant and elevated correlations among lipid values were observed. However, there was only a weak correlation between gestational age and triglyceride values ($\rho=0.27$) and between birth weight in girls and HDL ($\rho=0.26$). No lipid differences were found between newborns with low or normal ponderal index.

Conclusions. Lipid profile in newborns is more closely related to sex than to fetal growth. Any possible association of dyslipidemia with low birth weight would appear later in life.

Key words:

Fetal growth. Birth weight. Newborns. Cord blood. Lipoproteins. Cardiovascular risk.

Introducción

En la última década, distintos estudios epidemiológicos realizados en el Reino Unido, Suecia, Estados Unidos y Asia han encontrado una relación entre el peso bajo al nacer y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la edad adulta^{1,2}. Este riesgo parece ser mayor en las personas con menor peso al nacimiento, pero que alcanzaron una mayor adiposidad, con sobrepeso u obesidad, al final de su infancia^{3,4}.

En parte, esta asociación puede deberse a que los niños con bajo peso al nacer durante su desarrollo y cuando llegan a ser adultos presentan una mayor incidencia de resistencia insulínica⁵⁻⁸ y los trastornos relacionados con ésta: obesidad central⁹, hipertensión arterial¹⁰⁻¹⁴ o diabetes mellitus tipo 2^{6,15}.

Existen 2 hipótesis patogénicas, no necesariamente excluyentes, respecto al origen de todas estas asociaciones¹⁶. La primera es que cualquier causa de malnutrición fetal produciría un retraso en el crecimiento intrauterino, por lo que, para asegurar el adecuado desarrollo cerebral, se reduciría el de otros tejidos y órganos. En este proceso de adaptación metabólica desempeña un papel especial la insulina, la principal reguladora del desarrollo somático del feto. Así, se originaría un estado de resistencia insulínica, que se conoce como "fenotipo ahorrador", cuya persistencia en la vida posnatal podría favorecer la aparición de todos los trastornos citados¹⁷. La segunda hipótesis también reconoce un estado de insulinorresistencia, que se manifiesta ya durante la gestación, debido al efecto de determinados polimorfismos genéticos transmitidos por los padres^{18,19}. Las consecuencias durante el desarrollo intra y extrauterino serían las mencionadas anteriormente; sin embargo, así se explicaría también la mayor frecuencia de las mismas alteraciones en los hermanos y los padres de niños con bajo peso al nacer^{5,20,21}. Además de los estudios clínicos y epidemiológicos, estas hipótesis están soportadas por líneas de investigación experimental con modelos animales y, más recientemente, con estudios de biología y genética molecular^{22,23}.

En este sentido, tiene gran interés el estudio de la posible influencia del desarrollo fetal en la composición de lipoproteínas en sangre del cordón de los recién nacidos. Diversos estudios han demostrado la variación de estas últimas en función de la raza, el sexo, la nutrición materna y ciertos factores obstétricos²⁴⁻³¹. Sin embargo, cuando se ha investigado su correlación con parámetros de desarrollo fetal, los resultados han sido contradictorios³².

Por otra parte, es bien conocida la tendencia de los individuos a persistir en una misma posición de la distribución poblacional respecto a determina-

das variables, entre las que se encuentran los valores de lipoproteínas³³⁻³⁸. Este fenómeno, también sometido a otros factores étnicos, genéticos, dietéticos y del estilo de vida del individuo³⁹⁻⁴⁴, en la bibliografía anglosajona se ha denominado *tracking*, y justifica la detección precoz de alteraciones lipídicas en la vida de los sujetos, ya que la intervención dietética o de otro tipo desde una edad temprana tendría claras implicaciones preventivas^{45,46}.

El objetivo de este trabajo fue analizar el patrón lipoproteico en sangre de recién nacidos a término y evaluar su posible relación con los parámetros de desarrollo fetal y otras variables obstétricas, en función del sexo.

Pacientes y método

Diseño, selección de la muestra y variables recogidas

Durante un período de 3 meses se recogieron las variables obstétricas (edad materna, semanas de gestación, tipo de parto y test de Apgar en el primer y el quinto minuto tras el nacimiento) y antropométricas (circunferencia cefálica, talla, peso e índice ponderal [IP] de Rohrer: peso [kg]/talla³ [m])⁴⁷ de 265 recién nacidos consecutivos, resultado de embarazos no gemelares a término (37-42 semanas) y cuyas madres otorgaron su consentimiento. Se calculó el IP, en lugar del índice de masa corporal de Quetelet, cuyo denominador es el cuadrado de la talla, por ser un mejor estimador del desarrollo y la adiposidad en recién nacidos⁴⁷. Se consideró que presentaban un peso bajo los recién nacidos que tenían un IP inferior a 26⁴. Además de las variables citadas, en el momento del parto se recogió una muestra de sangre de vena umbilical y se midieron en ella las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, apolipoproteínas (apo) A-1 y B. El colesterol total y los triglicéridos se cuantificaron por métodos enzimáticos (Boehringer, Mannheim, Alemania). El colesterol unido a HDL (cHDL) se determinó, tras la precipitación de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) mediante ácido fosfotungstico-Mg, por el mis-

mo método que el total. El colesterol unido a LDL (cLDL) se calculó con la fórmula de Friedewald. Las apo A-1 y B se determinaron por inmunoflotometría humana (Dade Behring GmbH, Marburg, Alemania).

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica.

Análisis estadístico

Debido al carácter exploratorio del estudio no se llevó a cabo una predeterminación formal del tamaño muestral. La estadística descriptiva de las variables cualitativas se expresa mediante su frecuencia relativa o porcentaje, en las variables cuantitativas continuas por su media ± desviación estándar (DE) y por la mediana y el rango intercuartílico en las ordinales. En todos los casos, se analizó su distribución respecto al sexo y, para los parámetros lipídicos, también respecto al IP categorizado. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher, según procediera. Se comprobó el ajuste a la distribución normal de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Según su resultado, se compararon con las pruebas de la t de Student o la U de Mann-Whitney. Para su correlación, se calcularon los coeficientes r de Pearson o rho de Spearman. Todos los contrastes fueron bilaterales y se consideraron significativos valores de p < 0,05.

Resultados

Los partos fueron vaginales en 238 casos y hubo 27 cesáreas. El 54% de los recién nacidos fueron niñas y el 31,9% presentó un IP bajo, es decir inferior a 26 (fig. 1). Los parámetros antropométricos de talla, peso y circunferencia cefálica estuvieron muy correlacionados entre sí y de forma positiva con las semanas de gestación (datos no mostrados). Salvo en la circunferencia cefálica, no hubo diferencias relevantes entre ambos sexos (tabla 1).

Tabla 1. Variables obstétricas y características antropométricas de los recién nacidos según el sexo

	Varones (n = 122)	Mujeres (n = 143)	p
Edad materna, años (media ± DE)	29,0 ± 4,5	28,7 ± 4,5	0,59
Edad gestacional, semanas (media ± DE)	39,7 ± 1,2	39,7 ± 1,2	0,91
Parto por cesárea (%)	10,7	9,8	0,81
Apgar en el primer minuto (mediana)	9	9	0,34
Circunferencia cefálica, cm (media ± DE)	35,7 ± 1,1	35,1 ± 1,3	< 0,001
Talla, cm (media ± DE)	49,6 ± 1,7	49,2 ± 1,8	0,07
Peso, kg (media ± DE)	3,29 ± 0,37	3,27 ± 0,41	0,56
Índice ponderal, kg/m ³ (media ± DE)	26,9 ± 1,9	27,4 ± 2,9	0,09
Proporción de peso bajo (IP < 26), %	29,4	34,0	0,42

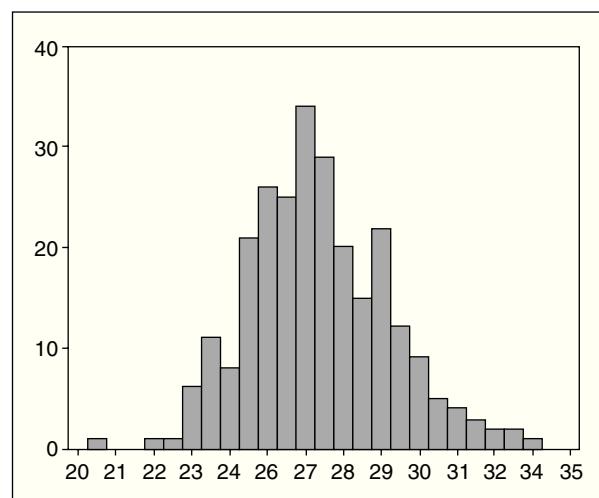


Figura 1. Histograma del índice ponderal (kg/m³) de los recién nacidos.

DE: desviación estándar.

Sin embargo, en cuanto a los parámetros lipídicos, las niñas presentaron concentraciones de colesterol total, cHDL, cLDL, apo A-1 y apo B significativamente más altas que los niños. Las concentraciones de triglicéridos fueron similares (tabla 2).

El perfil lipídico de los niños con bajo índice ponderal respecto a los normales sólo se diferenció en una menor concentración de apo B (tabla 3).

Se observaron correlaciones elevadas y significativas entre las distintas fracciones lipídicas y con las apoproteínas (tabla 4; fig. 2), de acuerdo con lo que se podía esperar por la composición de las distintas lipoproteínas.

Al analizar la relación entre las variables antropométricas y lipídicas se observaron también diferencias en ambos sexos (tablas 5 y 6). Hubo una correlación positiva entre los triglicéridos y la edad gestacional, más intensa y significativa en las niñas. Además, sólo en ellas se observaron también ligeras correlaciones positivas entre el peso y el cHDL, así como entre el índice ponderal y el colesterol total y el cHDL y la apo B, y negativa entre la circunferencia cefálica y el cLDL. No hubo relación entre el perfil lipídico y el tipo de parto, vaginal o por cesárea.

Discusión

En este estudio se describe el perfil lipoproteico de una muestra representativa de la población española de recién nacidos a término. El cálculo de su índice ponderal muestra una distribución de sus valores más alta que en otros estudios epidemiológicos⁴. El valor de 26 kg/m³ con frecuencia se ha escogido en estos pacientes como un punto de corte para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular, por representar la mediana en los primeros de estos estudios⁴⁸. En nuestro caso, tanto la media como la mediana se situaron en torno a 27. De hecho, sólo un 3% de los recién nacidos pesaron menos de 2.500 g, el criterio habitual de bajo peso, según la definición de la Organización Mundial de Salud. Mientras que el peso en los niños varones

Tabla 2. Parámetros lipídicos en sangre de cordón de los recién nacidos según el sexo

	Varones (n = 122)	Mujeres (n = 143)	p
Colesterol total, mg/dl (media ± DE)	62,2 ± 11,3	68,7 ± 14,9	< 0,001
cHDL, mg/dl (media ± DE)	21,2 ± 6,4	23,4 ± 7,8	0,01
cLDL, mg/dl (media ± DE)	32,9 ± 7,2	37,3 ± 10,2	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl (media ± DE)	40,7 ± 15,6	40,1 ± 14	0,73
Apo A-1, mg/dl (media ± DE)	66,5 ± 9,7	70,7 ± 12,5	0,004
Apo B, mg/dl (media ± DE)	28,4 ± 7,9	30,8 ± 8,4	0,02

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar.

Tabla 3. Parámetros lipídicos en sangre de cordón de los recién nacidos según el índice ponderal

	Bajo* (n = 81)	Normal (n = 177)	p
Colesterol total, mg/dl (media ± DE)	64,8 ± 13	65,9 ± 14,1	0,52
cHDL, mg/dl (media ± DE)	22,3 (7,1)	22,5 ± 7,4	0,85
cLDL, mg/dl (media ± DE)	34,4 (8,4)	35,5 ± 9,5	0,37
Triglicéridos, mg/dl (media ± DE)	40,4 (13,8)	40,1 ± 15	0,88
Apo A-1, mg/dl (media ± DE)	69,8 (11,1)	68,4 ± 11,7	0,39
Apo B, mg/dl (media ± DE)	28,0 (7,5)	30,4 ± 8,4	0,04

*Se ha considerado un índice ponderal bajo si era < 26.

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar.

Tabla 4. Correlaciones entre los parámetros lipoproteicos de los recién nacidos

	cHDL	cLDL	Triglicéridos	Apo A-1	Apo B
Colesterol total	0,682* (p < 0,001)	0,854* (p < 0,001)	0,115	0,648* (p < 0,001)	0,545* (p < 0,001)
cHDL		0,340* (p < 0,001)	-0,250* (p < 0,001)	0,722* (p < 0,001)	0,098
cLDL			0,046	0,356* (p < 0,001)	0,597* (p < 0,001)
Triglicéridos				0,103	0,424* (p < 0,001)
Apo A-1					0,159* (p = 0,014)

*Se presenta junto al coeficiente de correlación su significación estadística entre paréntesis sólo si p < 0,05.

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

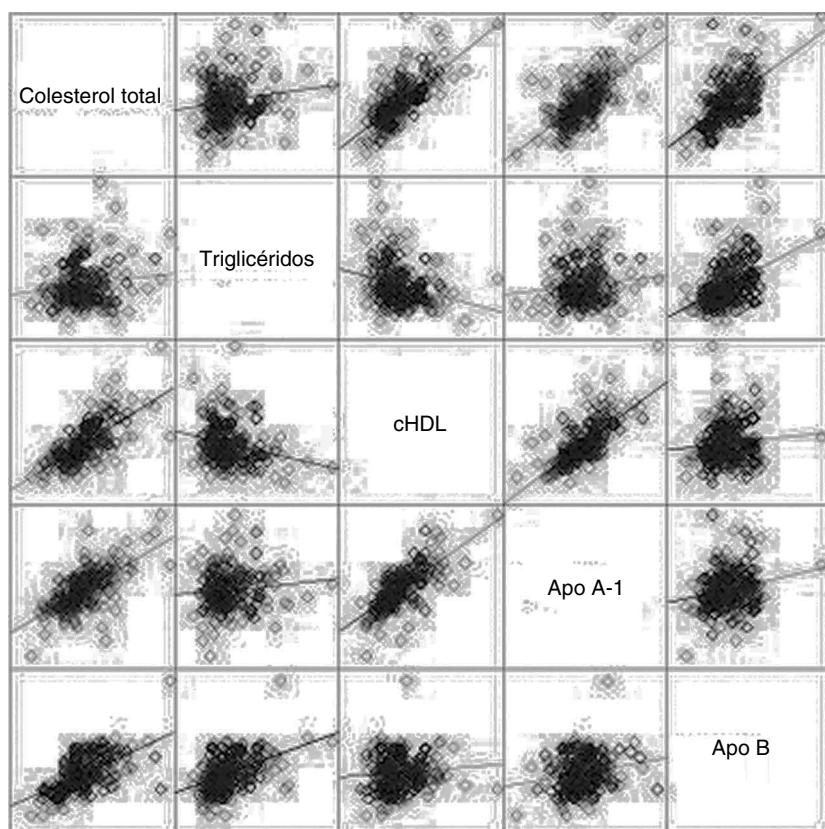


Figura 2. Diagramas de dispersión que correlacionan los parámetros lipoproteicos de los recién nacidos (véase también la tabla 4). Los diagramas son simétricos respecto a la diagonal con los nombres de los parámetros.

Tabla 5. Correlaciones entre las variables obstétricas y antropométricas con los parámetros lipídicos en sangre de cordón de los recién nacidos varones*

	Colesterol total	cHDL	cLDL	Triglicéridos	Apo A-1	Apo B
Edad materna	0,006	-0,04	0,05	-0,01	-0,05	-0,01
Edad gestacional	-0,8	-0,12	-0,11	0,22* (p = 0,01)	0,02	-0,03
Circunferenciacefálica	0,001	0,07	-0,05	-0,03	-0,06	-0,06
Talla	0,04	0,09	-0,05	-0,05	0,09	-0,15
Peso	0,003	0,05	-0,03	-0,02	-0,02	-0,10
Índice ponderal	-0,02	-0,03	0,05	-0,10	-0,14	0,07

*Se presenta junto al coeficiente de correlación su significación estadística entre paréntesis sólo si p < 0,05.

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 6. Correlaciones entre las variables obstétricas y antropométricas con los parámetros lipídicos en sangre de cordón de los recién nacidos mujeres*

	Colesterol total	cHDL	cLDL	Triglicéridos	Apo A-1	Apo B
Edad materna	-0,08	-0,14	-0,02	-0,03	-0,11	-0,04
Edad gestacional	0,04	0,01	0,01	0,31* (p < 0,001)	0,10	0,14
Circunferenciacefálica	-0,09	0,09	-0,19* (p = 0,02)	-0,04	0,05	-0,09
Talla	0,01	0,06	-0,04	0,04	0,07	0,05
Peso	0,16	0,23* (p = 0,006)	0,08	-0,09	0,12	0,14
Índice ponderal	0,17* (p = 0,04)	0,20* (p = 0,01)	0,13	-0,16	0,07	0,18* (p = 0,04)

*Se presenta junto al coeficiente de correlación su significación estadística entre paréntesis sólo si p < 0,05.

Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

fue similar al de las niñas, su talla y su circunferencia cefálica fueron algo mayores, con el consiguiente descenso de su índice ponderal. En todo caso, se observaron las lógicas correlaciones entre los diferentes parámetros antropométricos (talla, circunferencia cefálica y peso), así como entre éstos y las semanas de gestación en sentido positivo, a pesar de haber limitado el estudio a los niños a término; es decir, excluyendo a los prematuros y posmaduros.

Los valores lipídicos en la sangre de cordón fueron, en todos los casos, sensiblemente inferiores a los que se observan después, durante la infancia y en la edad adulta. Sin embargo, había diferencias importantes en las proporciones de los distintos componentes, que también se han demostrado en otros estudios³¹. Así, mientras que los valores de colesterol total, LDL, triglicéridos y apo B fueron aproximadamente la cuarta parte de los habituales durante la infancia, las concentraciones de chDL y apo A-1 fueron cercanas a la mitad. Las distintas fracciones estuvieron también muy correlacionadas, según era previsible por su metabolismo. A diferencia de alguna publicación aislada³⁰, estos valores no estuvieron influidos por el tipo de parto.

En contra de la hipótesis inicial del trabajo, destacó la falta de relación entre las concentraciones lipídicas y los parámetros antropométricos o el índice ponderal calculado. Precisamente, éste es un punto de discusión en la bibliografía por la disparidad entre los resultados de los estudios que lo han analizado^{24,25,28,32,49-51}. En nuestro caso, por tanto, no observamos una influencia clara de los indicadores de desarrollo fetal en el perfil lipídico del recién nacido.

Este hecho no prejuzga la posibilidad de que, posteriormente, durante la infancia y con los cambios lipídicos que se producen en la vida postnatal, sí puedan surgir efectos dependientes o relacionados con el peso bajo al nacer⁵²⁻⁵⁸. Estos efectos, como ya se ha afirmado, podrían depender de una mayor resistencia insulínica, de origen genético¹⁸ o adquirida durante la etapa fetal^{59,60}, con la interacción de factores nutricionales y del estilo de vida. La observación descrita de un retraso en el inicio del *tracking*, en cuanto a los parámetros lipídicos, hasta después del año⁶¹, podría estar también relacionada con cierta latencia para la manifestación de una dislipemia asociada al bajo peso al nacer. Por otro lado, cuando se ha investigado la influencia del peso al nacer con las concentraciones posteriores de colesterol plasmático, se ha encontrado una relación inversa más clara en los varones que en las mujeres⁶².

Sin embargo, en nuestro estudio fueron muy relevantes y significativas las diferencias que mos-

traron los recién nacidos, en función de su sexo, respecto a sus concentraciones lipídicas, con la excepción de los triglicéridos. En todos los casos, fueron más altas entre las niñas. Este hallazgo, puesto también de manifiesto y en el mismo sentido por otras investigaciones^{29,31,63}, puede depender de un fenómeno más intenso de esteroidogénesis hormonal en el feto varón⁶⁴ y un consumo, por consiguiente, más elevado del colesterol circulante^{65,66}.

Conclusiones

Las diferencias en el perfil lipídico de los recién nacidos dependen más de su sexo que de factores relacionados con el desarrollo fetal. La posible dislipemia asociada al peso bajo al nacer sería, en todo caso, un factor aterogénico de aparición posterior. Su detección durante la infancia tendría implicaciones preventivas, debido a su persistencia en la vida adulta. La confirmación de esta asociación requiere, sin embargo, una valoración simultánea de los posibles condicionantes genéticos, del estilo de vida y nutricionales.

Bibliografía

1. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171-174.
2. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ*. 2005;330:1115.
3. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999;318:427-31.
4. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322:949-53.
5. Lawlor DA, Davey SG, Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance in late adulthood: cross sectional survey. *BMJ*. 2002;325:359.
6. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4657-61.
7. Mzayek F, Sherwin R, Fonseca V, Valdez R, Srinivasan SR, Cruckshank JK, et al. Differential association of birth weight with cardiovascular risk variables in African-Americans and Whites: the Bogalusa heart study. *Ann Epidemiol*. 2004;14:258-64.
8. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:44-50.
9. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia*. 2000;43:54-60.
10. Donker GA, Labarthe DR, Harrist RB, Selwyn BJ, Wattigney W, Berenson GS. Low birth weight and blood pressure at age 7-11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol*. 1997;145:387-97.
11. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult

- blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002;105:1088-92.
12. Tenhola S, Rahiala E, Martikainen A, Halonen P, Voutilainen R. Blood pressure, serum lipids, fasting insulin, and adrenal hormones in 12-year-old children born with maternal preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1217-22.
 13. Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Benediktsson R, Gudnason V, Thorsdottir I. Association between size at birth, truncal fat and obesity in adult life and its contribution to blood pressure and coronary heart disease; study in a high birth weight population. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:812-8.
 14. Schack-Nielsen L, Holst C, Sorensen TI. Blood pressure in relation to relative weight at birth through childhood and youth in obese and non-obese adult men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26: 1539-46.
 15. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?—A systematic review. *Diabet Med*. 2003;20:339-48.
 16. Henriksen T, Clausen T. The fetal origins hypothesis: placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:112-4.
 17. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994;308:942-5.
 18. Hattersley AT, Tooze JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353:1789-92.
 19. IJzerman RG, Stehouwer CD, Van Weissenbruch MM, De Geus EJ, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the association between birth weight and low-density lipoprotein cholesterol and possible intrauterine factors influencing the association between birth weight and high-density lipoprotein cholesterol: analysis in twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 5479-84.
 20. Hypponen E, Smith GD, Power C. Parental diabetes and birth weight of offspring: intergenerational cohort study. *BMJ*. 2003; 326:19-20.
 21. Smith GD, Sterne J, Tynelius P, Lawlor DA, Rasmussen F. Birth weight of offspring and subsequent cardiovascular mortality of the parents. *Epidemiology*. 2005;16:563-9.
 22. Adabag AS. Birthweight and the future risk of cardiovascular disease: does intrauterine malnutrition have a role in fetal programming? *J Lab Clin Med*. 2001;138:378-86.
 23. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol*. 2004;180:1-16.
 24. Skinner ER, Klopper AI, Wilson GR, Toop KM. The composition and concentration of umbilical cord plasma lipoproteins; their relationship to the birth weight and other clinical factors of the newborn. *Clin Chim Acta*. 1983;135:219-28.
 25. Diaz M, Leal C, Cajal J, Jimenez MD, Martinez H, Pocovi M, Grande F. Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism*. 1989;38:435-8.
 26. Valdivielso P, Martinez-Cortes F, Legros JR, Vadillo J, Martin-Sanchez JM, Torres E, et al. Lipids and lipoproteins in cord blood: analyses of a Hispanic and Arab population. *Acta Paediatr*. 1992;81:439-40.
 27. Low PS, Saha N, Tay JS, Hong S. Ethnic variation of cord plasma apolipoprotein levels in relation to coronary risk level: a study in three ethnic groups of Singapore. *Acta Paediatr*. 1996; 85:1476-82.
 28. Ortega RM, Gaspar MJ, Cantero M. Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. *Int J Vitam Nutr Res*. 1996;66:250-7.
 29. Andoh T, Uda H, Yoshimitsu N, Hatano H, Ueda T, Iwamatsu Y, et al. The sex differences in cord-blood cholesterol and fatty-acid levels among Japanese fetuses. *J Epidemiol*. 1997;7:226-31.
 30. Yoshimitsu N, Douchi T, Yamasaki H, Nagata Y, Andoh T, Hatano H. Differences in umbilical cord serum lipid levels with mode of delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:144-7.
 31. Loughrey CM, Rimm E, Heiss G, Rifai N. Race and gender differences in cord blood lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2000;148:57-65.
 32. Merzouk H, Meghelli-Bouchenak M, El Korso N, Belleville J, Prost J. Low birth weight at term impairs cord serum lipoprotein compositions and concentrations. *Eur J Pediatr*. 1998;157:321-6.
 33. Freedman DS, Byers T, Sell K, Kuester S, Newell E, Lee S. Tracking of serum cholesterol levels in a multiracial sample of preschool children. *Pediatrics*. 1992;90:80-6.
 34. Kallio MJ, Salmenpera L, Siimes MA, Perheentupa J, Miettinen TA. Tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels from the first year of life. *Pediatrics*. 1993;91:949-54.
 35. Porkka KV, Viikari JS, Taimela S, Dahl M, Akerblom HK. Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: a 12-year follow-up. *The Cardiovascular Risk in Young Finns study*. *Am J Epidemiol*. 1994;140:1096-110.
 36. Routi T, Ronnemaa T, Viikari JS, Leino A, Valimaki IA, Simell OG. Tracking of serum lipoprotein (a) concentration and its contribution to serum cholesterol values in children from 7 to 36 months of age in the STRIP Baby Study. *Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Babies*. *Ann Med*. 1997;29: 541-7.
 37. Nicklas TA, Von Duvillard SP, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Sports Med*. 2002;23 Suppl 1:S39-43.
 38. Fuentes RM, Notkola IL, Shemeikka S, Tuomilehto J, Nissinen A. Tracking of serum total cholesterol during childhood: an 8-year follow-up population-based family study in eastern Finland. *Acta Paediatr*. 2003;92:420-4.
 39. Boulton TJ, Magarey AM, Cockington RA. Tracking of serum lipids and dietary energy, fat and calcium intake from 1 to 15 years. *Acta Paediatr*. 1995;84:1050-5.
 40. Twisk JW, Kemper HC, Mellenbergh DJ, Van Mechelen W. Factors influencing tracking of cholesterol and high-density lipoprotein: the Amsterdam Growth and Health Study. *Prev Med*. 1996; 25:355-64.
 41. Srinivasan SR, Ehnholm C, Wattigney WA, Berenson GS. Influence of apolipoprotein E polymorphism on the tracking of childhood levels of serum lipids and apolipoproteins over a 6-year period. *The Bogalusa Heart Study*. *Atherosclerosis*. 1996;127:73-9.
 42. Kallio MJ, Salmenpera L, Siimes MA, Perheentupa J, Gylling H, Miettinen TA. The apolipoprotein E phenotype has a strong influence on tracking of serum cholesterol and lipoprotein levels in children: a follow-up study from birth to the age of 11 years. *Pediatr Res*. 1998;43:381-5.
 43. Garces C, Benavente M, Ortega H, Rubio R, Lasuncion MA, Rodriguez AF, et al. Influence of birth weight on the apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatr Res*. 2002;52: 873-8.
 44. Rask-Nissila L, Jokinen E, Viikari J, Tammi A, Ronnemaa T, Mariniemi J, et al. Impact of dietary intervention, sex, and apolipoprotein E phenotype on tracking of serum lipids and apolipoproteins in 1- to 5-year-old children: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:492-8.
 45. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
 46. Ingelfinger JR. Pediatric antecedents of adult cardiovascular disease. Awareness and intervention. *N Engl J Med*. 2004;350:2123-6.
 47. Roord JJ, Ramaekers LH. Quantification of intrauterine malnutrition. *Biol Neonate*. 1978;33:273-7.
 48. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ*. 1997; 315:396-400.
 49. Morillas JM, Molto L, Robles R, Gil A, Sanchez-Pozo A. Lipoproteins in preterm and small-for-gestational-age infants during the first week of life. *Acta Paediatr*. 1992;81:774-8.
 50. Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol*. 2003;32:862-76.
 51. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA*. 2004;292:2755-64.

52. Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Birth weight, subsequent growth, and cholesterol metabolism in children 8-12 years old born preterm. *Arch Dis Child.* 2001;84:212-7.
53. Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Cholesterol metabolism in 8 to 12-year-old children born preterm or at term. *Acta Paediatr.* 2003;92:525-30.
54. Okosun IS, Dever GE, Choi ST. Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein(a) in white and black American children ages 5-11 y. *Public Health.* 2002;116:33-8.
55. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002;110:597-608.
56. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics.* 2003;111:1081-9.
57. Skidmore PM, Hardy RJ, Kuh DJ, Langenberg C, Wadsworth ME. Birth weight and lipids in a national birth cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:588-94.
58. Barker DJ. Commentary: developmental origins of raised serum cholesterol. *Int J Epidemiol.* 2003;32:876-7.
59. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:S1344-52.
60. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr.* 2003;77:726-30.
61. Sporik R, Johnstone JH, Cogswell JJ. Longitudinal study of cholesterol values in 68 children from birth to 11 years of age. *Arch Dis Child.* 1991;66:134-7.
62. Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, et al. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol. A meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2006;16:19-25.
63. Bastida S, Sánchez-Muniz FJ, Cuesta C, Perea S, Aragones A. Male and female cord blood lipoprotein profile differences throughout the term-period. *J Perinat Med.* 1997;25:184-91.
64. Simmons D, France JT, Keelan JA, Song L, Knox BS. Sex differences in umbilical cord serum levels of inhibin, testosterone, oestradiol, dehydroepiandrosterone sulphate, and sex hormone-binding globulin in human term neonates. *Biol Neonate.* 1994;65:287-94.
65. Parker CR Jr, Simpson ER, Bilheimer DW, Leveno K, Carr BR, MacDonald PC. Inverse relation between low-density lipoprotein-cholesterol and dehydroisoandrosterone sulfate in human fetal plasma. *Science.* 1980;208:512-4.
66. Carr BR, Simpson ER. Lipoprotein utilization and cholesterol synthesis by the human fetal adrenal gland. *Endocr Rev.* 1981;2:306-26.