

Niño y lípidos

C. Garcés y M. de Oya, en nombre de los investigadores del estudio Cuatro Provincias

La aterosclerosis es una enfermedad que se inicia en edades tempranas de la vida, de modo que conocer y controlar aspectos relacionados con el riesgo cardiovascular en el niño tendrá repercusión en la incidencia de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta. En nuestra población infantil los valores plasmáticos de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad son elevados y, aunque los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad son también elevados, es preocupante observar que se asocian con una dieta, además de hipercalórica, muy rica en grasa, especialmente grasa saturada. No debemos olvidar, sin embargo, que los valores de lípidos a lo largo de la edad infantil van a ser el resultado de complejas interacciones de la dieta con determinantes genéticos y factores hormonales.

Palabras clave:

Valores de lípidos. Enfermedad cardiovascular. Población infantil. Dieta. Determinantes genéticos.

Los resultados comentados en esta revisión corresponden a estudios realizados gracias a la financiación de la Comunidad de Madrid (proyectos 08.4/0006/1997 y 08.4/0012.1/2003) y el Fondo de Investigaciones Sanitarias (proyectos 02/0994 y 02/3104).

Investigadores del Estudio Cuatro Provincias:

M. Benavente, R. Rubio, J.L. del Barrio, L. López Cubero, A. Studer (Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz); M.A. Lasunción, H. Ortega, D. Gómez Coronado (Servicio de Bioquímica-Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá); J.M. Martín Moreno, L. Gorgojo y M. A. Royo (Escuela Nacional de Sanidad, Madrid); F. Rodríguez Artalejo (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. UAM); A. Gil (Universidad Rey Juan Carlos); O. Fernández (Hospital Cristal Piñol, Orense); A. Mangas y A. Macías (Universidad de Cádiz); J. Fernández Pardo (Hospital General Universitario de Murcia).

Correspondencia: Prof. M. de Oya.
Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 280040 Madrid. España.
Correo electrónico: moya@fjd.es

Recibido el 27 de abril de 2004 y aceptado el 20 de julio de 2004.

CHILDREN AND LIPIDS

Atherosclerosis is a disease that begins early in life. Therefore, knowledge and control of factors related to cardiovascular risk in children will affect the incidence of cardiovascular disease in adults. In our pediatric population, plasma levels of total and low-density lipoprotein cholesterol are high and, although high-density lipoprotein cholesterol levels are also high, the association between these levels and a high-calorie diet, rich in fats, especially saturated fats, is a cause of concern. However, lipid levels throughout childhood are the result of complex interactions between the diet, genetic determinants and hormonal factors.

Key words:

Lipid levels. Cardiovascular disease. Pediatric population. Diet. Genetic determinants.

Introducción

La aterosclerosis se inicia en edades tempranas de la vida^{1,2}; estudios que utilizan ultrasonido intravascular han demostrado que las lesiones coronarias aparecen muy precozmente en 1 de cada 6 adolescentes³.

A pesar de que no es posible descartar el efecto de las condiciones ambientales adversas a lo largo de toda la vida sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica, el conjunto de las evidencias descritas sugiere la contribución de factores ambientales en la infancia a la aparición de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta⁴. Barker y su grupo sugirieron la hipótesis de la "programación" de la cardiopatía isquémica, según la cual esta enfermedad sería el resultado en la edad adulta de la acción de factores medioambientales que actuarían intraútero⁵ y en la infancia temprana⁶.

Por otro lado, hay evidencias de que existe una relación entre las concentraciones de lípidos en niños y las que presentan posteriormente en la edad adulta. Esta tendencia de los individuos a mantenerse en el mismo percentil, según la edad y el

sexo, a lo largo del tiempo se conoce como fenómeno de "persistencia" o *tracking*.

Por todo ello, cualquier iniciativa encaminada a conocer y controlar los valores de lípidos en el niño tendrá repercusión en la incidencia de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

¿Qué concentraciones de lípidos tienen los niños españoles?

En el estudio Cuatro Provincias, destinado a analizar factores de riesgo cardiovascular en niños pertenecientes a 4 provincias con distinta mortalidad cardiovascular⁷, se han analizado los valores plasmáticos de lípidos en niños españoles de edad prepuberal. El porcentaje de niños que sobrepasa el límite de los 200 mg/dl de colesterol es elevado en todas las provincias de nuestro estudio, y oscila entre el 19,2% en Madrid y el 26,6% en Murcia (fig. 1)⁸. A la vista de estos datos, no parece lógico que estemos recomendando como óptimo poblacional en adultos los 200 mg/dl de colesterol total y que prácticamente una cuarta parte de la población escolar sobrepase los límites recomendados. La indiferencia ante este problema puede basarse en los resultados de algunos estudios que demuestran que en el 40% de los niños estas cifras elevadas no persistirán después de la madurez sexual^{9,10}. Sin embargo, aun admitiendo que una parte de estos niños puedan normalizar sus valores de lípidos con la pubertad, hoy sabemos que las lesiones aterocleróticas comienzan a formarse a edades tempranas en los niños³.

Los valores medios de colesterol total en los niños del estudio Cuatro Provincias son elevados (182

mg/dl) si los comparamos con otras poblaciones como la norteamericana, donde los valores medios de colesterol total se sitúan en 166 mg/dl en niños de 6 a 8 años¹¹. Al analizar los valores de colesterol plasmático en 3 diferentes estudios realizados por nuestro grupo en población infantil de la Comunidad de Madrid (Estudio en el Barrio del Pilar¹², Estudio NICAM¹³ y el actual estudio 4P⁸), se observa que en poco más de una década la colesterolemia en niños de 6 a 8 años se ha elevado en 15 mg/dl. En los datos del NHANES III¹¹, para niños norteamericanos de la misma edad, se observa un descenso de 8 mg/dl que es consistente, aunque menor, con la disminución observada en los adultos.

Estas cifras elevadas de colesterol que se han encontrado en la población infantil de Madrid^{12,13} y en el resto de las provincias del estudio 4P⁸ se puede extrapolar a toda España, como se confirma en abundantes datos por regiones¹⁴⁻¹⁷ y en el metaanálisis publicado en 1991 con los datos proporcionados por estudios españoles, efectuados en la década de los años ochenta sobre valores lipídicos en niños y adolescentes españoles¹⁸.

Sin embargo, asociados a estos valores de colesterol total altos encontramos valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) también elevados, 59 mg/dl de media. Estas cifras de cHDL de los escolares de la Comunidad de Madrid son más altas que las encontradas en la población escolar de otros países, incluido Estados Unidos (NHANES)¹¹, que describe valores de cHDL de 52 mg/dl para niños de 6 a 8 años. En adultos, el estudio DRECE¹⁹ también apunta a que la concentración de cHDL es superior a las cifras de Estados Unidos.

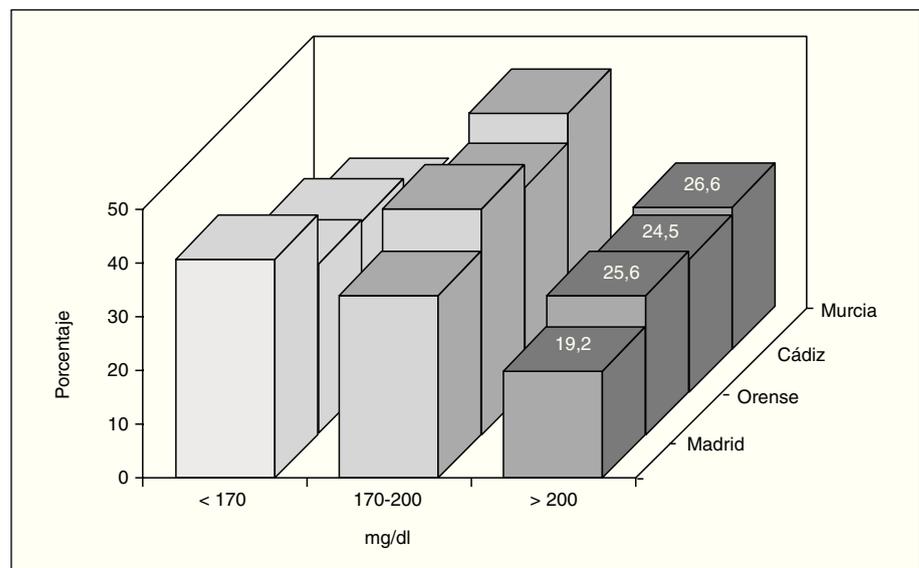


Figura 1. Porcentaje de población infantil en los distintos intervalos de colesterol.

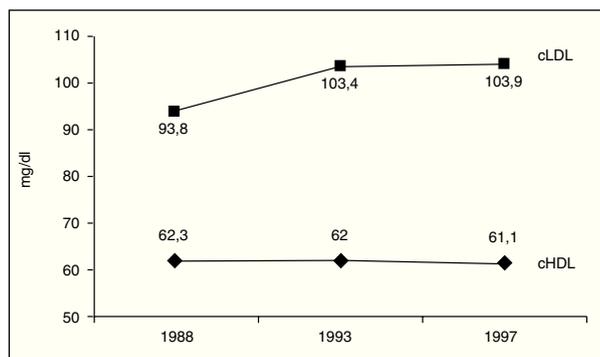


Figura 2. Variación en los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la población infantil de la Comunidad de Madrid, desde 1988 a 1997.

Más discutible es si este cHDL persiste elevado en la población adulta y puede ser la causa de nuestra baja mortalidad cardiovascular²⁰. Cuando comparamos las concentraciones de cHDL entre poblaciones adultas europeas, la diferencia casi no existe. Así, si tomamos los datos del estudio REGICOR²¹ y los comparamos, en ambos sexos, con los datos del estudio PROCAM realizado por Assmann y Schulte²², y los datos del estudio de Parfitt et al²³ en Nápoles y Bristol, las diferencias en cHDL no parecen ser muy llamativas.

Un dato importante con relación al cHDL es que a esta edad prepuberal de 6-8 años no tiene valor predictivo ya que, como hemos comprobado en nuestra población, después de la pubarquia el cHDL de las niñas se eleva y el de los niños disminuye, lo que persistirá hasta la menopausia en la mujer, en donde volverán a equilibrarse¹³. Sin embargo, existen estudios que atribuyen a las diferencias en los valores de cHDL en niños las diferencias existentes en la incidencia de mortalidad cardiovascular entre países²⁴. Mahley et al revisan el bajo cHDL de los niños turcos y lo relacionan con la alta tasa de mortalidad cardiovascular en su país²⁵. Nosotros también nos atrevemos a relacionar los altos valores de cHDL de nuestros niños con la baja mortalidad cardiovascular de España²⁶.

El análisis de la evolución de los valores de cHDL y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en los estudios realizados en la Comunidad de Madrid, para niños de 7 a 8 años de edad, en los años 1988¹², 1993¹³ y 1999⁸ confirma la cifra elevada de cHDL en nuestra población y demuestra un dato importante, desde 1988 a 1999 los valores de cHDL prácticamente no se han modificado y, en cambio, el cLDL continúa un camino ascendente, y se ha elevado en 10 mg/dl en los 9 años transcurri-

dos (fig. 2). Las posibles interpretaciones a estos datos, como discutiremos a continuación, pueden ser que la estabilidad del cHDL implique un carácter genético, o bien puede ser debida a que una dieta rica en antioxidantes y en grasa ha llegado a su efecto máximo y no eleva más el cHDL. No ocurre lo mismo con los valores de cLDL, cuyo incremento acompaña el deterioro progresivo de la dieta en relación con un mayor consumo de grasa saturada.

Factores que afectan los valores de lípidos en población infantil: dieta y genes

Factores dietéticos

En España, como país desarrollado, hemos asistido tanto en adultos como en niños a la misma evolución de los países industrializados, aumento de proteínas y de lípidos y disminución de carbohidratos²⁷.

En el estudio Cuatro Provincias, se ha analizado la relación de la dieta con el estado metabólico del niño, y se ha encontrado una alimentación hipercalórica y con evidente exceso de grasa en los niños de las provincias con mayor mortalidad²⁸, que se acompaña, además de con mayor peso e índice de masa corporal (IMC) y una mayor prevalencia de obesidad, con valores plasmáticos significativamente más altos de glucosa, triglicéridos y apolipoproteína (apo) A-I⁸. Esta mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, junto con los elevados valores de glucosa y triglicéridos asociados a las provincias de alta mortalidad nos dan idea de que los niños de estas provincias son metabólicamente distintos a los niños de provincias con una baja mortalidad, y sugieren que estas alteraciones pueden contribuir a la distinta mortalidad cardiovascular en la edad adulta. Estudios previos han observado que niños procedentes de las ciudades con alta tasa de mortalidad cardiovascular tenían un peso mayor que los niños procedentes de las ciudades de baja tasa de mortalidad cardiovascular²⁹.

El estudio a escala poblacional de las modificaciones que causa la dieta en el patrón lipídico es muy importante. Si hablamos de epidemiología nutricional, en España el aceite de oliva ocupa un lugar primordial y representa la grasa ideal para la nutrición humana. Nuestro grupo ha trabajado durante varios años sobre los efectos de los monoinsaturados en el perfil lipídico y ha observado que, además de disminuir el colesterol total y el cLDL, mantiene o eleva el cHDL³⁰. Sin embargo, el hecho de que nuestros niños tengan un cHDL muy por encima de los niños de Estados Unidos no podemos atribuirlo sólo al consumo de monoinsaturados. Conocemos bien como los distintos componentes de la dieta modifican los valores de cHDL. Además de la grasa monoinsaturada, la

grasa total, la grasa saturada, el colesterol dietético y el alcohol elevan los valores de cHDL, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados (n-3, n-6), los hidratos de carbono y el exceso de calorías los disminuyen.

La ingesta de ácidos grasos saturados (AGS) induce un incremento de los valores plasmáticos del cLDL y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en la población adulta. Además, parece que la sustitución de este tipo de grasa por ácidos grasos insaturados resulta más eficaz como medida de prevención cardiovascular que la reducción de la ingesta total de grasa³¹. Por ello, mientras existe consenso en recomendar una ingesta de AGS inferior al 10% de la ingesta calórica total, en el caso de la ingesta total de grasa el límite superior recomendado por distintas sociedades u organizaciones varía entre el 30 y el 35%^{32,33}. La dirección de la asociación entre AGS y colesterol plasmático en los niños resulta similar a la observada en adultos³⁴.

El análisis de la dieta de la población incluida en nuestro estudio mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA)³⁵ modificado para población infantil, mostró que la ingesta de grasas y el porcentaje de energía procedente de los AGS fue inadecuadamente alto en nuestra población³⁶. El consumo de colesterol es también superior al deseable, así como el de proteínas. Como contrapartida, la alimentación de los niños españoles incluye un escaso porcentaje de hidratos de carbono, principalmente complejos³⁶.

El 47% de las calorías que consumen los escolares de Madrid las aportan las grasas, con un 20% de monoinsaturadas, un 8% de poliinsaturadas y un 19% de saturadas²⁸, lo que sugiere que los valores elevados de cHDL pueden deberse a la gran cantidad de grasa total y grasa saturada que toman, que enmascara el potencial efecto beneficioso de los monoinsaturados. También en otras poblaciones, las encuestas dietéticas³⁷ confirman que no se puede atribuir la causa de los valores elevados de cHDL sólo al consumo de aceite de oliva, ya que el consumo de grasa total y de grasa saturada también explica este hallazgo. En un estudio realizado por Vázquez et al, en 1992, en población escolar de 7 a 8 años de edad, en que se analizaba la dieta, se comprobó que la grasa total representaba el 41% de las calorías totales consumidas³⁸. En el estudio Cuatro Provincias la ingesta de grasa total en los niños de Madrid representa el 47,3% de las calorías²⁸. Este aumento del 6,3% en el consumo de grasa podría explicar este incremento en el cLDL; sin embargo, como se ha comentado antes, esta elevada ingesta de grasa podría haber alcanzado ya su efecto máximo y no ejercer ninguna influencia más sobre el

cHDL. Los cambios observados en los valores plasmáticos de colesterol de los niños españoles durante los últimos años en otros estudios coinciden con los valores teóricos esperados en función de las tendencias observadas en la ingesta de ácidos grasos³⁷.

Otra posible explicación a estos valores de cHDL podría ser el bajo consumo de hidratos de carbono en los niños de nuestro estudio^{28,36}. Datos de Knuiman et al³⁹ demostraron que en los niños de 8 a 10 años en países con dietas donde el porcentaje de energía derivado de los carbohidratos era más alta, los valores de cHDL eran más bajos. La influencia del colesterol dietético sobre los valores plasmáticos es más discutida. En adultos se ha observado una enorme variabilidad individual en respuesta al colesterol dietético⁴⁰.

Factores genéticos

Los factores genéticos, asimismo, pueden ser determinantes de los valores de lípidos. Entre los polimorfismos de las apolipoproteínas, las alteraciones genéticas de la apo E han adquirido un papel de singular importancia en el problema de la aterosclerosis. Se trata de un gen polimórfico con 3 alelos codominantes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), lo que da lugar a 6 posibles genotipos: $\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 4\epsilon 4$, $\epsilon 2\epsilon 4$. Las 3 isoformas, que se originan a partir de los 3 alelos, se diferencian entre sí en 1 o 2 aminoácidos. En múltiples estudios en población adulta, se ha observado la influencia del genotipo de Apo E sobre los valores plasmáticos de lípidos⁴¹⁻⁴⁴.

El estudio de la influencia del genotipo de apo E sobre los valores de lípidos en la población infantil claramente prepuberal (6 a 8 años) que integra el estudio 4P, ha demostrado que, en este grupo de edad, el genotipo de apo E afecta de una manera importante a los valores plasmáticos de colesterol total, cLDL y apo B⁴⁵. Otros estudios también han demostrado la influencia del polimorfismo de apo E en el metabolismo de las partículas que contienen apo B, y por lo tanto, en los valores en plasma de colesterol total, cLDL y apo B en niños⁴⁶⁻⁵⁰. La presencia del alelo $\epsilon 2$ se asocia a valores significativamente más bajos de colesterol total, cLDL y apo B, y el alelo $\epsilon 4$ se asocia a valores significativamente más altos de colesterol total, cLDL y apo B.

No hemos observado ningún efecto significativo del genotipo de apo E sobre los valores plasmáticos de triglicéridos. La influencia del genotipo de apo E sobre los valores plasmáticos de triglicéridos se ha observado de manera bastante consistente en población adulta^{51,52}; sin embargo, los resultados respecto a la influencia del genotipo sobre los valores plasmáticos de triglicéridos en población infantil son discrepantes^{53,54}.

La influencia del genotipo de apo E sobre los valores de cHDL en nuestra población tampoco es significativa. Aunque en algunos estudios se ha encontrado que portadores del alelo $\epsilon 2$ tienen concentraciones aumentadas de cHDL⁵⁵, existen otros estudios en que no se ha hallado esta asociación entre apo E y cHDL^{56,57}. En su análisis de las causas de que los valores de cHDL en niños turcos sean de 10 a 15 mg inferiores a los de otras poblaciones infantiles, Mahley et al²⁵ consideran que dichas concentraciones son genéticas, pues persisten en turcos emigrados. Asimismo, la estabilidad de los valores de cHDL en nuestra población también podría deberse a una causa genética, donde estén implicados otros determinantes genéticos distintos a los polimorfismos de apo E.

En adultos, el efecto que el polimorfismo de apo E ejerce sobre los valores de lípidos y lipoproteínas es distinto en mujeres que en varones^{58,59}. Factores específicos, relacionados con el sexo, como el estado hormonal, parecen ser responsables del diferente efecto del genotipo de apo E en los valores de lípidos y lipoproteínas observados entre varones y mujeres⁶⁰. En nuestro estudio hemos encontrado diferencias importantes en el efecto del polimorfismo de apo E sobre el colesterol total, el cLDL y especialmente en la apo B, entre niños y niñas⁴⁴. Todos los niños de nuestro estudio se encuentran en edad prepuberal, las hormonas sexuales como la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH) no han hecho su aparición⁶¹, y la influencia del genotipo de apo E en los valores lipídicos, más alta en niñas que en niños, no se debe al efecto de estas hormonas sexuales. Sin embargo, existen evidencias de que a esta edad ocurre un aumento en la producción de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), por la maduración del córtex adrenal previo a la pubertad del sistema hipotalámico-pituitaria-gonadal, aumento que ocurre antes en las niñas que en los niños^{62,63}. La distinta influencia del genotipo de apo E en niños que en niñas de nuestro estudio puede atribuirse a los diferentes valores de DHEA-S⁶⁴, como consecuencia de las diferencias cronológicas en la maduración sexual entre niños y niñas.

Existen estudios que relacionan el bajo peso al nacer con las concentraciones lipídicas en la edad adulta^{65,66}. Hemos encontrado un efecto importante del peso al nacer sobre la influencia que ejerce el genotipo de apo E sobre los valores de lípidos⁶⁷. Observamos un mayor efecto del polimorfismo de apo E sobre los valores de colesterol total, cLDL y, particularmente, sobre los valores de apo B en niños en el tercil más bajo de peso al nacer que en niños en el tercil más alto. Al comparar los valores de

lípidos en sujetos $\epsilon 3\epsilon 3$, los efectos de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ que, respectivamente, reducen y aumentan los valores de lípidos y apolipoproteínas, eran mayores en niños con bajo peso al nacer⁶⁷.

En resumen, nuestros resultados muestran que los efectos de los alelos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$, asociados a aumentos o disminuciones de los valores plasmáticos de colesterol total, cLDL y apo B en la población prepuberal de nuestro estudio, están modulados por aspectos como el sexo, el peso al nacer o los valores de DHEA-S. Nuestros datos indican que los valores de lípidos en los niños serán el resultado de la interacción entre determinantes genéticos, la dieta y aspectos como el peso al nacer y la situación hormonal.

Recomendaciones dietéticas para el control de los valores de lípidos en niños

La instauración de recomendaciones dietéticas y recomendaciones de estilo de vida saludables (ejercicio, evitar sobrepeso, etc.) es la primera medida, aplicable una vez cumplidos los 2 años de edad, para controlar valores de lípidos elevados en la edad infantil, y no deben aplicarse pautas que restrinjan la grasa y el colesterol a los niños menores de 2 años.

Dada la complejidad de realizar estudios que evalúen la eficacia de distintas dietas en niños para prevenir el desarrollo de arteriosclerosis en la edad adulta, la posible relación entre la ingesta de grasa saturada en niños y el posterior riesgo cardiovascular se basa en evidencias indirectas. No obstante, la Academia Americana de Pediatría recomienda, basándose en ese tipo de evidencias, que los niños de 2 a 18 años mantengan la ingesta de ácidos grasos saturados y de grasa total por debajo del 10 y el 30% de la ingesta calórica, respectivamente⁶⁸. Mientras la mayoría de los expertos recomiendan una ingesta de AGS por debajo del 10% de la ingesta calórica total en niños mayores de 2 años, existe mayor controversia sobre la conveniencia de restringir la ingesta total de grasa en esta población infantil⁶⁹. Hay dudas sobre si este tipo de dietas puede asociarse a un retraso del desarrollo y a una ingesta más baja de determinados micronutrientes. En el estudio 4P las dietas con menos grasa saturada se asocian con un mejor perfil alimentario, nutricional y lipídico plasmático; sin embargo, el desarrollo ponderal de los niños no parece verse afectado por el nivel de ingesta de grasa saturada.

En nuestro estudio, la variedad de la dieta se asocia con un mejor perfil alimentario y nutricional en los niños españoles. No obstante, la presencia de una asociación positiva del índice de variedad de la dieta con la ingesta de energía, y la de embutidos y productos precocinados nos hacen orientar la reco-

mendación de una dieta variada hacia grupos de alimentos saludables, como cereales, especialmente los integrales, frutas y verduras⁷⁰. Los resultados de nuestros análisis dietéticos apoyan las bondades de una dieta variada, entendida ésta como la que incluye componentes de diferentes grupos alimentarios y, a su vez, mantiene la ingesta energética en los valores recomendados⁷¹.

En resumen, el perfil nutricional en escolares españoles en edad prepuberal podría mejorarse mediante políticas nutricionales dirigidas a controlar la ingesta de calorías y a limitar el consumo de grasas, en especial saturadas, y colesterol y potenciar el consumo de hidratos de carbono complejos y de fibra. Una estrategia prudente y efectiva para reducir la ingesta de grasa saturada consistiría en sustituir los productos lácteos enteros por desnatados⁷², abordaje que ha mostrado su eficacia en población infantil estadounidense y que podría aplicarse fácilmente en nuestro entorno, ya que el consumo de productos lácteos bajos en grasa entre los niños españoles es muy bajo⁷². Además, debería fomentarse el consumo de productos ricos en hidratos de carbono complejos y presentes en la dieta de los niños (pan, pasta, arroz) y promover formas menos grasas de preparación de alimentos (patatas asadas o cocidas en lugar de fritas)⁷².

En el caso de niños con valores de lípidos persistentemente altos, y aquellos cuyos padres han presentado clínica de aterosclerosis precoz, hijos de padres con dislipemias genéticas con alto riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia familiar heterocigota e hiperlipoproteinemia familiar combinada) o niños que presentan otros factores de riesgo asociados, como hipertensión, obesidad o diabetes, quizá deba recurrirse al tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990;264:3018-24.
2. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiendo FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of atherosclerotic lesion in childhood: Fate of Early Lesion in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999; 354:1223-4.
3. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-10.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Hunter SM, Nicklas TA, Freedman DS, Shear CL, et al. Risk factors in early life as predictors of adult heart disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1989;298:141-51.
5. Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatr*. 1997;422 Suppl:78-82.
6. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. The relation of infant feeding to adult serum cholesterol and death from ischaemic heart disease. *BMJ*. 1992;304:801-5.
7. Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gil A, Lasunción MA, Martín Moreno JM, Gorgojo L, et al, en representación de los investigadores el estudio Cuatro Provincias. Estudio Cuatro Provincias: principales objetivos y diseño. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:319-36.
8. Garcés C, Lasunción MA, Ortega H, López Cubero L, Benavente M, Rubio I, et al. Factores metabólicos en población escolar asociados a la mortalidad cardiovascular en los adultos: Estudio Cuatro Provincias. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:767-70.
9. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The Muscatine Study. *Pediatrics*. 1988;82:309-18.
10. Tan F, Okamoto M, Suyuma A, Miyamoto T. Tracking of cardiovascular risk factors and a cohort study on hyperlipidemia in rural schoolchildren in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10:255-61.
11. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, et al. Distribution and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med*. 1998;27:879-90.
12. Rubio MJ, Tolosa-Latour M, Bellod P, Mariño M, De Oya M. Lipidemia en relación a la edad. *An Med Intern*. 1988;5:435-8.
13. López D, Gil A, Porres A, Vivanco A, Blázquez J, Álvarez Sala LA, et al. Perfil lipoproteico en niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:366-70.
14. Castro-Beiras A, Muñiz J, Juane R, Suárez Barros J, Santamaría García JL, Velasco Horta B, et al. Estudio Brigantium. Factores de riesgo cardiovascular en la niñez y adolescencia en un área rural gallega. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:481-7.
15. Elcarte R, Villa I, Sada J, Gascó M, Oyarzabal M, Solá A. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipemias II. Variaciones de los niveles medios de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos de una población infanto-juvenil según edad y sexo. *An Esp Pediatr*. 1993; 38:159-66.
16. Martínez V, Lozano A, Salcedo F, Franquelo R, Domínguez ML, Torrijos L. Evolución de las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en los escolares entre los años 1992 y 1996: estudio de Cuenca. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:736-40.
17. Brotons C, Gabriel R, Muñiz J; estudio RICARDIN. Patrón de la distribución de colesterol total y cHDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clí (Barc)*. 2000;115:644-9.
18. Plaza I, y grupo de expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y españoles. *Rev Esp Cardiol*. 1991;44:567-85.
19. Estudio DRECE. Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1993.
20. De Oya M. Colesterol-HDL y mortalidad cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:988-90.
21. Sentí M, Masía R, Pena A, Elorna R, Aubo C, Bosch M, et al. Determinantes antropométricos y dietéticos de la concentración sérica de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:979-87.
22. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) Study. En: Assmann G, editor. *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease*. Munchen: MMV Medizin Verlag; 1989. p. 87-121.
23. Parfitt VJ, Rubba P, Bolton C, Marotta G, Martog M, Mancini M, et al. A comparison of antioxidant status and free radical peroxidation of plasma lipoproteins in health young persons from Naples and Bristol. *Eur Heart J*. 1994;15:871-6.
24. Dwyer T, Iwane H, Dean K, Odagiri Y, Shimomitsu T, Blizzard L, et al. Differences in HDL cholesterol concentrations in Japanese, American and Australian Children. *Circulation*. 1997;96:2830-6.
25. Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, Pepin GM, Hgacdikien A, Karaoglu N, et al. Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res*. 2001;42:1996-2006.
26. Garcés C, Gil A, Benavente M, Vitorro E, Cano B, De Oya M. Consistently high plasma HDL-C levels in children in Spain, a country with low cardiovascular mortality. *Metabolism*. En prensa 2004.
27. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani A, Hernández-Vecino R, del Rey-Calero J. Food supply versus household survey data: nutrients consumption trends for Spain, 1958-1988. *Eur J Epidemiol*. 1996;12:367-71.
28. Rodríguez-Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López García E, Martín Moreno JM, Benavente M, et al. Dietary patterns among chil-

- dren aged 6-7 years in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:141-8.
29. Whincup PH, Cook DG, Adshear F, Taylor S, Papacosta O, Walter M, et al. Cardiovascular risk factors in British children from towns with widely differing adult cardiovascular mortality. *BMJ.* 1996;313:79-84.
 30. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño MJ, De Oya M. Effects of long-term monounsaturated-vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:846-50.
 31. Hu FB, Manson JE, Willet WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Cardiol.* 2001;20:5-19.
 32. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:1621-30.
 33. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series 916. Geneva: World Health Organization; 2003.
 34. Nicklas TA, Dwyer JH, Feldman HA, Luepker R, Kelder SH, Nader PR. Serum cholesterol levels in children are associated with dietary fat and fatty acid intake. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:511-7.
 35. Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez SC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol.* 1993;22:512-9.
 36. Royo MA, Gorgojo L, Martín Moreno JM, Garcés C, Rodríguez Artalejo F, Benavente M, et al. Spanish children's diet: compliance with nutrient and food intake guidelines. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:930-9.
 37. Couch SC, Cross AT, Kida K, Ros E, Plaza I, Shea S, et al. Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interaction. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1266-74.
 38. Vázquez C, De Cos I, Gargallo M, Larrañaga J, Jaunsolo HA, Gómez MA, et al. Análisis de la ingesta de energía, macronutrientes y micronutrientes en una población infantil. *Rev Clin Esp.* 1992;191:123-30.
 39. Knuiman JT, West CE, Katan MD, Hautvast JG AJ. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol levels in populations differing in fat and carbohydrates intake. *Arteriosclerosis.* 1987;7:612-9.
 40. Clifton PM, Abbey M. Genetic control of response to dietary fat and cholesterol. *World Rev Nutr Diet.* 1997;80:1-14.
 41. Sing C, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *Am J Hum Genet.* 1985;37:268-85.
 42. Mahley R. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* 1988;240:622-30.
 43. Kamboh M, Aston C, Ferrell R, Hamman R. Impact of apolipoprotein E polymorphism in determining interindividual variation in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in Hispanics and non-Hispanic whites. *Atherosclerosis.* 1993;98:201-11.
 44. Lussier-Cacan S, Bolduc A, Xhignesse M, Niyonsenga T, Connelly P, Sing C. Impact of age and body size on inter-individual variation in measures of lipid metabolism: influence of gender and apolipoprotein E genotype. *Clin Genet.* 2000;57:35-47.
 45. Garcés C, Benavente M, Lasunción MA, Ortega H, Nájera G, De Oya M. Gender-specific effects of apo E genotype on plasma lipid levels in a population-based sample of 6-7-year-old children in Spain. *Acta Paediatr.* 2002;91:1039-43.
 46. Lehtimäki T, Porkka K, Viikari J, Ehnholm C, Akerblom H, Nikkari T. Apolipoprotein E phenotypes and serum lipids in newborns and 3-year-old children: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics.* 1994;94:489-93.
 47. Herrmann W, Hanf S, Kaffarnik H, Motzny S, Reissner J, Steinmetz A. The influence of apolipoprotein E polymorphism on plasma concentrations of apolipoprotein B and A-I during the first year of life. *Pediatrics.* 1994;93:296-302.
 48. Lapinleimu H, Vukari J, Nunikoski H, Tuominen J, Ronnema T, Valimäki I, et al. Impact of gender, Apo E phenotypes, and diet on serum lipids and lipoproteins in infancy. *J Pediatr.* 1997;131:825-32.
 49. Szalai C, Czinner A, Császár A. Influence of apolipoprotein E genotypes on serum lipid parameters in a biracial sample of children. *Eur J Pediatr.* 2000;159:257-60.
 50. Xu C, Talmud P, Angelico F, Del Ben M, Savill J, Humphries S. Apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in Italian children. *Genet Epidemiol.* 1991;8:389-98.
 51. Davignon J, Gregg R, Sing C. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1988;8:1-21.
 52. Corella D, Guillén M, Sáinz C, Pórtoles O, Sabater A, Cortina S, et al. Environmental factors modulate the effect of the apoE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish Population. *Metabolism.* 2001;50:936-44.
 53. Isasi C, Shea S, Deckelbaum R, Couch SC, Stare JC, Otvos JD, et al. Apolipoprotein e2 allele is associated with an anti-atherogenic lipoprotein profile in children: The Columbia University Biomarkers Study. *Pediatrics.* 2000;106:568-75.
 54. Tammi A, Ronnema T, Viikari J, Jokinen E, Lapinleimu H, Ehnholm C, et al. Apolipoprotein E phenotype increases non-fasting serum triglyceride concentration in infants—The STRIP study. *Atherosclerosis.* 2000;152:135-41.
 55. Srinivasan S, Ehnholm C, Elkasabany A, Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids as lipoprotein changes from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 1999;143:435-43.
 56. Sanghera D, Ferrell R, Aston C, McAllister A, Kamboh M, Kimm S. Quantitative effects of the apolipoprotein E polymorphism in a biracial sample of 9-10-year-old girls. *Atherosclerosis.* 1996;126:35-42.
 57. Rask-Nissilä L, Jokinen E, Viikari J, Tammi A, Ronnema T, Marniemi J, et al. Impact of dietary intervention, sex, and apolipoprotein E phenotype on tracking of serum lipids and apolipoproteins in 1-to 5-years-old children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:492-8.
 58. Gómez-Coronado D, Álvarez JJ, Entrala A, Olmos JM, Herrera E, Lasunción MA. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis.* 1999;147:167-76.
 59. Schaefer E, Lamon-Fava S, Johnson S, Ordovas JM, Schaefer MM, Castelli WP, et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels. Results of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1105-13.
 60. Kovanen P, Brown M, Goldstein J. Increase binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17-alpha-ethinyl estradiol. *J Biol Chem.* 1979;254:11367-73.
 61. Faiman C, Winter J. Gonadotropins and sexual hormone patterns in puberty. En: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE, editors. Control of the onset of puberty. New York: John Wiley and Sons; 1974. p. 32-55.
 62. Reiter E, Fuldauer V, Root A. Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities. *J Pediatr.* 1977;90:766-70.
 63. Sizonenko P. Endocrinology in preadolescents and adolescents. *Am J Dis Child.* 1978;132:704-12.
 64. Garcés C, Benavente M, Cano B, Vitorro E, Ortega H, Horcajada C, et al. Effects of dehydroepiandrosterone-sulfate on the Apo E genotype influence on plasma lipid levels in prepubertal children. *J Clin Endocr Metab.* 2003;88:3997-4000.
 65. Barker D, Osmond C, Law C. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health.* 1989;43:237-40.
 66. Barker D, Winter P, Osmond C, Margetts B, Simmonds S. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2:577-80.
 67. Garcés C, Benavente M, Ortega H, Rubio R, Lasunción MA, Rodríguez Artalejo F, et al. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatr Res.* 2002;52:873-8.
 68. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics.* 1998;101:141-7.
 69. Olson RE. Is it wise to restrict fat in the diets of children? *J Am Diet Assoc.* 2003;100:28-32.
 70. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, De Oya M, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Rubio R, et al. Variedad y diversidad de la dieta de niños españoles: Estudio Cuatro Provincias. *Med Clin (Barc).* 2003;120:167-71.
 71. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Ortega H, Martín Moreno JM, Lasunción MA, Garcés C, et al. Greater dietary variety is associated with better biochemical nutritional status in Spanish children. *Nutr Metab Cardiovas Dis.* 2003;13:357-64.
 72. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, De Oya M, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Rubio R, et al. Food sources of nutrients in the diet of Spanish children: the Four Provinces Study. *Br J Nutr.* 2003;89:105-14.