

Asociación entre los marcadores lipídicos en la infancia/adolescencia y los eventos cardiovasculares en la adultez: una revisión sistemática

Walter Masson^a , Leandro Barbagelata^a , Pablo Corral^b , Juan P. Nogueira^{c,d} 

RESUMEN

Introducción. La asociación entre los marcadores lipídicos en la infancia/adolescencia y la incidencia de eventos clínicos cardiovasculares en la adultez está poco explorada en la literatura. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia disponible sobre este tema.

Población y métodos. Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las guías PRISMA. Se realizó una búsqueda bibliográfica para detectar los estudios que evaluaron la asociación entre los niveles lipídicos en la edad pediátrica y la incidencia de eventos cardiovasculares en la edad adulta. No hubo restricciones idiomáticas ni geográficas en la búsqueda.

Resultados. En total, cinco estudios observacionales (todas cohortes prospectivas) que incluyeron 43 540 pacientes fueron identificados y considerados elegibles para este estudio. Cuatro estudios evaluaron el nivel de triglicéridos; todos reportaron una asociación significativa entre este marcador en la edad pediátrica y los eventos cardiovasculares en la adultez. Un estudio reportó la misma asociación con el nivel de colesterol total, mientras que otro evidenció el valor predictivo de la lipoproteína (a) para el mismo desenlace clínico. Un solo estudio evaluó el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), sin encontrar una relación con el punto final de interés. El análisis del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) arrojó resultados contradictorios, aunque la asociación fue significativa en los estudios con un tamaño muestral más grande y con un mayor número de eventos durante el seguimiento.

Conclusión. Los datos de esta revisión sugieren que las alteraciones de los marcadores lipídicos en la infancia y la adolescencia se asocian con un mayor riesgo cardiovascular en la adultez temprana y media.

Palabras clave: dislipemias; niño; adolescente; enfermedades cardiovasculares; adulto.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10094>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10094>

Cómo citar: Masson W, Barbagelata L, Corral P, Nogueira JP. Asociación entre los marcadores lipídicos en la infancia/adolescencia y los eventos cardiovasculares en la adultez: una revisión sistemática. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(2):e202310094.

^a Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina; ^c Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina; ^d Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

Correspondencia para Walter Masson: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-5-2023

Aceptado: 1-7-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es el principal sustrato fisiopatológico de la enfermedad cardiovascular (ECV), además, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados.¹ Si bien el proceso aterosclerótico progresa a lo largo del tiempo, los primeros cambios en la pared arterial pueden observarse en las primeras etapas de la vida.²

No es infrecuente encontrar factores de riesgo cardiovasculares, incluida la dislipidemia, en los niños o adolescentes.^{3,4} Más aún, múltiples estudios prospectivos han asociado la presencia de ciertos factores de riesgo cardiovasculares en la infancia con la aparición de aterosclerosis subclínica en la edad adulta, como ser el engrosamiento medio-intimal carotídeo, la presencia de placas carotídeas o la calcificación de las arterias coronarias.⁵⁻⁸ Sin embargo, más allá de analizar algunos subrogantes de ECV, determinar con precisión el vínculo entre los factores de riesgo en la infancia y los eventos cardiovasculares clínicos en los adultos es sumamente complejo y, por lo tanto, mucho menos explorado en la literatura.

A pesar de dichas limitaciones, algunos estudios han evaluado la asociación entre los marcadores lipídicos convencionales en la infancia, como son el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) o los triglicéridos, con la incidencia de eventos cardiovasculares en la adultez.⁹⁻¹² Asimismo, la asociación entre los eventos cardiovasculares en los adultos y los niveles de lipoproteína (a) [Lp(a)] en la infancia fue recientemente reportada.¹³ Es importante remarcar que estos estudios evaluaron muestras provenientes de la población general, y no de subgrupos con trastornos lipídicos primarios (por ejemplo: hipercolesterolemia familiar), en los cuales el pronóstico cardiovascular desfavorable está bien establecido.^{14,15}

Previamente, una revisión sistemática¹⁶ evaluó la asociación entre los factores de riesgo cardiovasculares en la infancia y la aparición de eventos ateroscleróticos en el adulto, aunque analizó mayoritariamente subrogantes de ECV y no incluyó los últimos y más relevantes estudios publicados a la fecha.^{11,12}

El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la asociación entre los marcadores lipídicos en la infancia/adolescencia y la incidencia de eventos cardiovasculares en la adultez temprana o media.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática fue registrada en PROSPERO y se realizó de acuerdo a las recomendaciones PRISMA.¹⁷

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática para identificar aquellos estudios que evaluaran la asociación entre los niveles lipídicos en la infancia/adolescencia y la ocurrencia de eventos cardiovasculares en la adultez. Dos revisores independientes realizaron la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Embase, Science Direct, Scopus, Google Scholar y Cochrane Controlled Trials, utilizando los términos “colesterol total”, “C-LDL”, “C-HDL”, “triglicéridos”, “dislipidemia”, “factores de riesgo” o “lipoproteína (a)” en la infancia, combinados con los términos “eventos cardiovasculares”, “infarto agudo de miocardio”, “accidente cerebrovascular”, “enfermedad arterial periférica”, “enfermedad coronaria”, “revascularización coronaria” o “muerte cardiovascular” en la adultez.

Se incluyeron todos los estudios observacionales de cohorte que evaluaron la relación entre los niveles lipídicos en la infancia/adolescencia y los eventos cardiovasculares en la adultez. No se incluyeron estudios de corte transversal o de casos y controles. No hubo restricciones idiomáticas ni geográficas.

Los puntos finales evaluados fueron los eventos cardiovasculares clínicos en la etapa adulta reportados por los estudios incluidos. Los tamaños del efecto y los intervalos de confianza (IC) del 95 % para dichos puntos finales se informaron como odds ratio (OR) o hazard ratio (HR) según lo reportado por las publicaciones originales.

El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta *Cochrane Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions* (ROBINS-1).¹⁸ Dicha herramienta evalúa siete dominios y categoriza a los estudios como de riesgo bajo, moderado, grave o crítico. Las discrepancias entre los revisores se resolvieron mediante la participación de un tercer revisor adicional.

No fue posible realizar el análisis cuantitativo (metanálisis) debido a los diferentes marcadores lipídicos y puntos de corte analizados, el tipo de eventos cardiovasculares reportados y las distintas medidas de asociación informadas.

RESULTADOS

En total, cinco estudios observacionales

(todas cohortes prospectivas) que incluyeron 43 540 pacientes fueron considerados elegibles para esta revisión sistemática.⁹⁻¹³ En la *Figura 1* se muestra el diagrama de flujo del proceso de selección.

La calidad de los estudios seleccionados en cuanto a la evaluación de los sesgos puede observarse en la *Figura 2*. Las características de los estudios incluidos en esta revisión se muestran en la *Tabla 1*.

Triglicéridos

El estudio prospectivo Princeton (PFS, por sus siglas en inglés) siguió entre 22 y 31 años (1998-2003) a un grupo de 808 niños que contaban con mediciones de triglicéridos basales entre los años 1973 y 1976.⁹ A lo largo del seguimiento, 19 individuos presentaron eventos cardiovasculares (edad media 31,7 años). El nivel de triglicéridos en la infancia se asoció independientemente (ajustado por edad, sexo y raza) con un mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular en la edad adulta (HR 5,35;

IC95% 1,69-20,0 por cada 1 unidad en la escala logarítmica). Una segunda publicación basada en el PFS reportó el seguimiento durante 26 años de un grupo de 909 niños que contaban con las mediciones basales del perfil lipídico entre los años 1973 y 1978.¹⁰ En el análisis multivariado, el nivel elevado de triglicéridos (>110 mg/dL) en la edad pediátrica fue la única variable explicativa e independiente para desarrollar ECV en la adultez (OR ajustado 5,85; IC95% 2,33-14,7). Un tercer reporte de Morrison y col. a partir del mismo estudio analizó el valor predictivo de la combinación de marcadores lipídicos en la infancia y la edad adulta.¹¹ Así, 770 niños de 5 a 20 años fueron seguidos durante 26 años. La incidencia de eventos cardiovasculares fue del 1 % en el grupo con triglicéridos normales en ambas visitas (infancia y adultez); del 1,9 % en los sujetos con triglicéridos altos (>110 mg/dL) en la infancia, pero normales en la adultez; del 2,9 % en el grupo con triglicéridos normales en la infancia, pero altos en la adultez, y del 14,6 % en los sujetos con triglicéridos elevados

FIGURA 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios en esta revisión

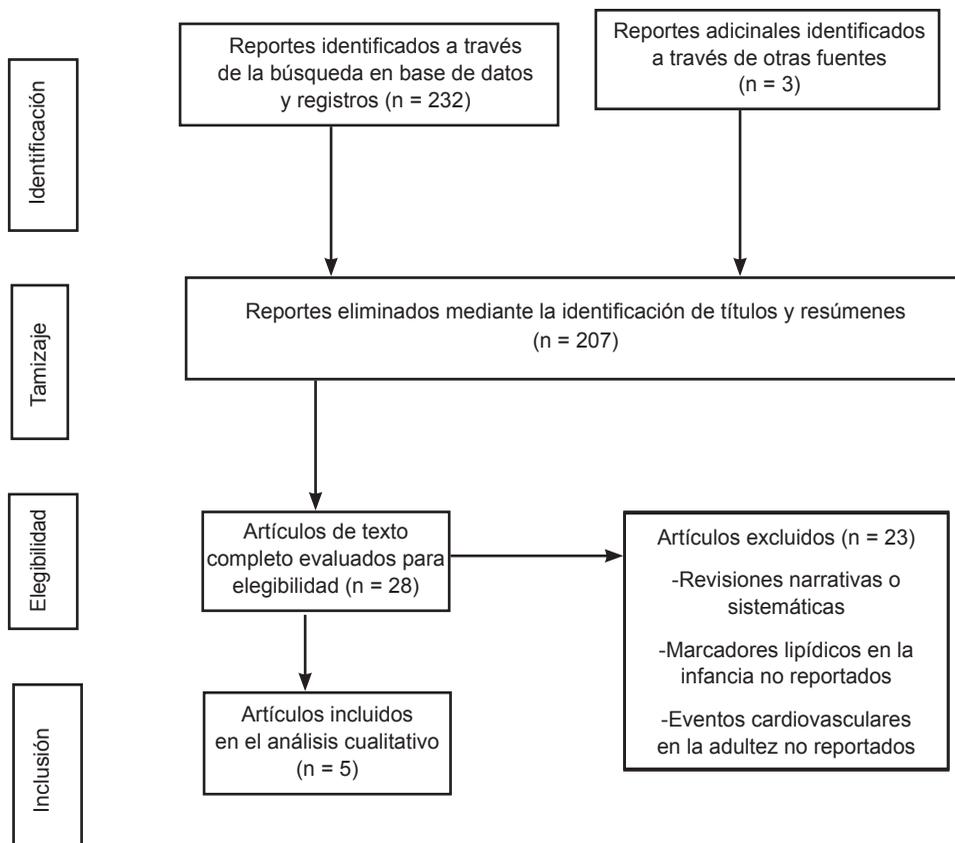


FIGURA 2. Evaluación del sesgo en los estudios incluidos

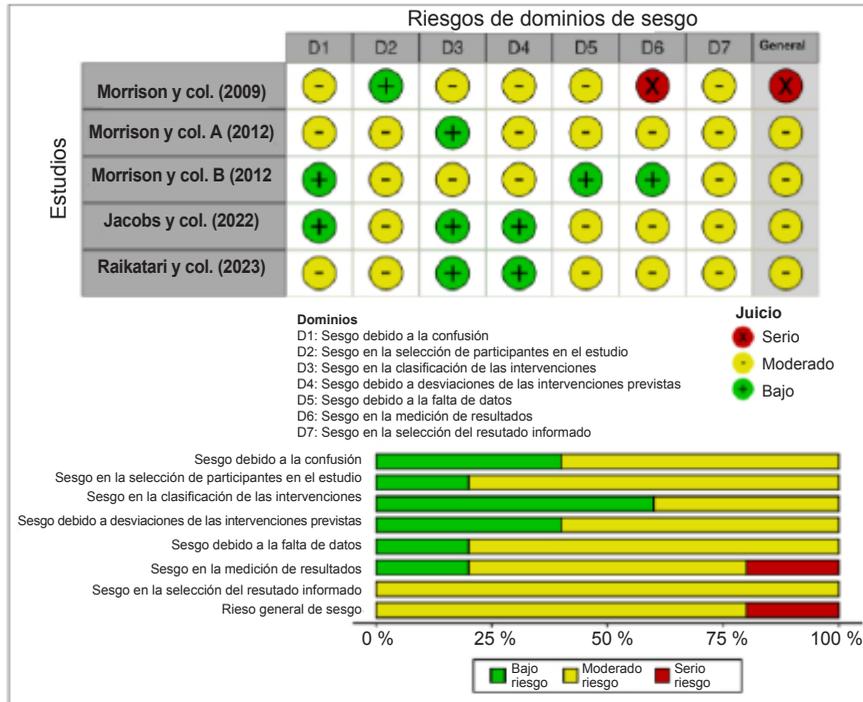


TABLA 1. Características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática

Estudio (año)	n	Población inicial	Seguimiento	Marcadores lipídicos evaluados	Eventos evaluados
Morrison y col. (2009) ⁹	808	Niños con una edad media de 12,3 ± 3,8 años, el 52 % hombres.	22-31 años. Edad media en el seguimiento 38,5 años.	TG	Eventos CV (IAM, ACV, EAP o revascularización coronaria).
Morrison y col. (2012) ¹⁰	909	Niños entre 6 y 18 años. Edad media 12,3 ± 3,4 años, el 46 % hombres.	26 años. Edad media en el seguimiento 38 años.	TG C-LDL C-HDL	Eventos CV (IAM, ACV, EAP o revascularización coronaria).
Morrison y col. (2012) ¹¹	770	Niños entre 5 y 20 años. Edad media 12,4 ± 3,4 años, el 46 % hombres.	26 años. Edad media en el seguimiento 38 años.	TG C-LDL	Eventos CV (IAM, ACV, EAP o revascularización coronaria).
Jacobs y col. (2022) ¹²	38 589	Niños entre 3 y 19 años. Edad media 11,8 ± 3,1 años, el 49,7 % hombres.	35 años. Edad media en el seguimiento 47 años.	Colesterol total TG	Eventos CV fatales y no fatales (IAM, ACV, AIT, ICC, EAP, angina, AAA, intervención carotídea o revascularización coronaria).
Raikatari y col. (2023) ¹³	2464	Niños y adultos jóvenes de 9 a 24 años.	Mediana de edad en el seguimiento 47 años.	Lp(a) C-LDL	Eventos CV fatales y no fatales.

AAA: aneurisma de aorta abdominal; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; CV: cardiovasculares; EAP: enfermedad arterial periférica; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

en ambas visitas ($p < 0,0001$). Los individuos que mostraron niveles elevados de triglicéridos en ambas etapas de la vida tuvieron casi 6 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular en comparación con el resto de los grupos (OR ajustado 6,06, IC95% 2,20-16,7).

Finalmente, un estudio prospectivo que involucró a participantes del Consorcio International Childhood Cardiovascular Cohort (7 cohortes comenzadas entre las décadas de los 70 y los 90) evaluó si el nivel de triglicéridos en la edad pediátrica (3 a 19 años) se asociaba con los eventos cardiovasculares en la adultez (seguimiento promedio de 35 años).¹² El nivel lipídico en cada visita durante la infancia y la adolescencia se "normalizó" a un puntaje Z, calculado a partir de los valores medios de la población total (estratificados por edad y sexo). Luego, se promediaron las puntuaciones Z para obtener un único valor por persona. En total, 319 eventos cardiovasculares fatales que ocurrieron entre los 38 589 participantes del estudio fueron analizados. El HR para un evento cardiovascular fatal fue de 1,50 por unidad en la puntuación Z de triglicéridos (IC95% 1,33-1,70). Asimismo, analizando en forma dicotómica la variable lipídica, los niños y adolescentes con niveles elevados de triglicéridos (>100 y >130 mg/dL, respectivamente) mostraron un HR para desarrollar un evento cardiovascular fatal de 2,75 (IC95% 1,71-4,42). Por otro lado, fueron analizados 779 eventos cardiovasculares fatales y no fatales que ocurrieron entre los 20 656 participantes que pudieron ser evaluados para este evento. En este caso, el HR fue 1,45 por unidad en la puntuación Z (IC95% 1,34-1,56) y 2,47 cuando se consideró el valor de triglicéridos en forma dicotómica (IC95% 1,89-3,24).

Colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad

El estudio de Jacobs y col. previamente comentado analizó también la relación entre el colesterol total en la edad pediátrica y los eventos cardiovasculares en la edad adulta.¹² En este caso, los HR para eventos cardiovasculares fatales y para la combinación de eventos fatales y no fatales fueron 1,30 (IC95% 1,14-1,47) y 1,31 (IC95% 1,22-1,42) por unidad de la puntuación Z, respectivamente. Asimismo, los niveles elevados de colesterol (>200 mg/dL) en la etapa pediátrica se asociaron con un HR de 2,20 (IC95% 1,44-3,37) y 2,13 (IC95% 1,60-2,83) para eventos cardiovasculares fatales o para la combinación

de eventos fatales y no fatales, respectivamente.

Un análisis secundario del estudio de riesgo cardiovascular en jóvenes finlandeses (YFS, por su siglas en inglés) mostró que el C-LDL en los jóvenes (9-24 años) se asoció significativamente en el análisis multivariado con la aparición de eventos cardiovasculares en la edad adulta (mediana 47 años).¹³ En este caso, el HR asociado al punto final primario fue 1,26 (IC95% 1,06-1,47) por cada desviación estándar. Contrariamente a dicho estudio, dos publicaciones que utilizaron los datos del estudio PFS no pudieron demostrar una asociación significativa entre el aumento del C-LDL (>110 mg/dL) en la edad pediátrica y los eventos clínicos en la adultez.^{10,11}

Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad

El único estudio incluido en esta revisión que analizó el valor del C-HDL no mostró una asociación significativa entre los niveles de este marcador en la infancia y los eventos cardiovasculares en la adultez.¹⁰ El OR reportado para ECV asociado a valores bajos de C-HDL (<50 mg/dL en mujeres y <40 mg/dL en hombres) fue 1,03 (IC95% 0,37-2,88).

Lipoproteína (a)

Recientemente, un análisis del estudio YFS mostró que los niveles de Lp(a) medidos en jóvenes de 9 a 24 años de edad se asociaron con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los adultos.¹³ En esta oportunidad, 95 de los 3596 participantes originales tuvieron ECV durante el seguimiento. Los HR ajustados por edad y sexo para enfermedad cardiovascular fatal y no fatal fueron 1,96 (IC95% 1,35-2,57) y 1,25 (IC95% 1,03-1,47) considerando un valor de corte de Lp(a) >30 mg/dL o por cada desviación estándar, respectivamente. El análisis multivariado, el cual ajustó por otros factores de riesgo, mostró resultados similares [Lp(a) >30 mg/dL: HR 1,77 (IC95% 1,17-2,37)].

Interesantemente, los resultados observados en el YFS se replicaron en la base de datos del Bogalusa Heart Study (BHS, por sus siglas en inglés). En este caso, en un modelo ajustado por edad y sexo, los sujetos de entre 8 y 17 años de edad expuestos a niveles altos de Lp(a) mostraron 2,5 veces más riesgo de desarrollar ECV en la adultez en comparación con los individuos no expuestos.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática evaluó el conjunto de la evidencia actualmente disponible sobre la asociación entre los valores lipídicos en la infancia/adolescencia y los eventos cardiovasculares en la adultez, y encontró una asociación significativa en la mayoría de los casos.

Hace algunas décadas, el BHS demostró que los niveles elevados de lípidos en la infancia eran los mejores predictores de que esos mismos marcadores seguirían elevados en el seguimiento.¹⁹ Además, dicho estudio reveló que existía una asociación entre los niveles lipídicos en la edad pediátrica y la presencia de lesiones ateroscleróticas tempranas en la aorta y las arterias coronarias.²⁰

Cuando evaluamos la relación entre los marcadores lipídicos en las etapas más precoces de la vida y los eventos clínicos cardiovasculares en la edad adulta, la información disponible es escasa. Las limitaciones relacionadas con el extenso seguimiento necesario para evaluar dicha asociación y la baja incidencia de eventos en los adultos jóvenes (necesidad de un gran tamaño muestral para lograr un poder estadístico adecuado) explican en parte esta situación.

La evidencia basada en datos epidemiológicos y genéticos respalda la asociación entre el aumento de los triglicéridos, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la ECV.²¹ Cuatro de los cinco estudios incluidos en esta revisión reportaron una asociación significativa entre el nivel de triglicéridos en la edad pediátrica y los eventos cardiovasculares en la adultez.⁹⁻¹² De acuerdo a dichos estudios, los niveles altos de triglicéridos en la infancia persisten elevados hasta la adultez en la mayoría de los casos. Todos los estudios ajustaron el resultado por el índice de masa corporal, una variable comúnmente asociada a dicha alteración lipídica.²² Por otro lado, un estudio reveló que los niveles altos de triglicéridos fueron comunes en los padres y hermanos de los niños analizados, lo cual manifiesta un compromiso familiar.¹⁰

Según un estudio de aleatorización mendeliana, la exposición prolongada a niveles bajos de C-LDL desde el comienzo de la vida se asocia con una menor probabilidad de presentar un evento cardiovascular a lo largo del tiempo.²³ Asimismo, los valores muy elevados de C-LDL observados en la hipercolesterolemia familiar afectan considerablemente el pronóstico cardiovascular.^{14,15} Tres estudios incluidos

en esta revisión analizaron el C-LDL y uno de ellos, el colesterol total. Los dos estudios con mayor números de eventos reportaron una asociación significativa,^{12,13} mientras que los estudios con menos eventos mostraron resultados contrapuestos.^{10,11} Estos últimos resultados podrían atribuirse al tratamiento hipolipemiante recibido en los adultos jóvenes con mayores niveles de C-LDL o al hecho de que solo se analizaron 19 eventos (bajo poder estadístico). Asimismo, este último argumento podría explicar la falta de asociación entre el C-HDL y la ECV observado en el único estudio que evaluó dicho marcador.¹⁰ Sin embargo, la relación entre el C-HDL y el riesgo cardiovascular en los adultos continúa siendo en la actualidad un tema de debate.²⁴

Finalmente, la asociación entre los niveles de Lp(a) en la edad adulta y la mayor ocurrencia de eventos vasculares está bien documentada.²⁵ En los adultos, las recomendaciones actuales sugieren medir al menos una vez en la vida este marcador lipídico como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular.²⁶ Sin embargo, la medición sistemática no está indicada en los niños. Algunas recomendaciones sugieren medir la Lp(a) en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar, antecedentes familiares de ECV prematura, niveles elevados de Lp(a) en la familia o ACV de causa desconocida.^{27,28} En este sentido, los datos de uno de los estudios analizados en esta revisión aportan nueva evidencia que podría considerarse en futuras recomendaciones.¹³ Según dicho estudio, un nivel elevado de Lp(a) identificado precozmente predice un mayor riesgo de ECV en el adulto.

Los hallazgos de esta revisión refuerzan la necesidad de realizar una pesquisa temprana de los factores de riesgo en general y de los trastornos lipídicos en particular. La posibilidad de detectar precozmente entidades extremadamente relevantes como la hipercolesterolemia familiar es una clara ventaja de esta estrategia.²⁹ Sin embargo, intervenir en los hábitos del niño y su familia podría ser relevante también ante la presencia de dislipidemias menos marcadas.³⁰

Realizar la pesquisa de dislipidemias solo en aquellos niños o adolescentes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana o dislipidemia parece insuficiente. Este abordaje impide el diagnóstico en muchos casos y, lo que es más grave, imposibilita administrar precozmente el tratamiento en los

niños afectados. Considerando este hecho y las variaciones fisiológicas del perfil lipídico durante el desarrollo, recientes recomendaciones aconsejan realizar el tamizaje universal en dos momentos de la vida: entre los 6 y 11 años de edad, y entre los 17 y 21 años de edad.³¹ Es importante remarcar que la evaluación lipídica debe ser llevada a cabo en el ámbito de la atención primaria, es decir, por el médico pediatra, y reservar la consulta al especialista en casos seleccionados. El perfil de lípidos básico debería incluir las mediciones de colesterol total, triglicéridos, C-HDL y C-LDL. Dado que existe variabilidad analítica y biológica, frente a resultados patológicos y antes de efectuar el diagnóstico definitivo, se recomienda confirmar el resultado con una segunda determinación.

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se incluyeron pocos estudios. En segundo lugar, no pudimos realizar un metanálisis debido a la alta heterogeneidad clínica, los diferentes puntos de corte lipídicos utilizados y los diferentes puntos finales informados. Finalmente, los estudios incluidos en esta revisión fueron observacionales. Por lo tanto, es esperable la presencia de sesgos y factores de confusión. A pesar de las limitaciones, esta revisión sistemática analizó toda la evidencia publicada a la fecha sobre este tema.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sugiere fuertemente que las alteraciones de los marcadores lipídicos en la infancia y la adolescencia se asocian con un mayor riesgo de ECV en la adultez temprana y media. Esto incluye los marcadores lipídicos tradicionales (colesterol total, triglicéridos y C-LDL), como así también los nuevos marcadores lipídicos [Lp(a)]. Detectar precozmente estos marcadores en la edad pediátrica permitiría optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular y, en algunos casos, intervenir y modificar los factores de riesgo precozmente. ■

REFERENCIAS

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1307S-15.
- Rodrigues AN, Abreu GR, Resende RS, Gonçalves WL, Gouveia SA. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. *Int J Gen Med*. 2013;6:57-66.
- Hersberger M. Dyslipidemias in children and adolescents. *Clin Biochem*. 2011;44(7):507-8.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, 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(17):2277-83.
- Koskinen JS, Kytö V, Juonala M, Viikari JSA, et al. Childhood risk factors and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2020;293:18-25.
- Shah M, Buscot MJ, Tian J, Phan HT, et al. Association Between Risk Factors in Childhood and Sex Differences in Prevalence of Carotid Artery Plaques and Intima-Media Thickness in Mid-Adulthood in the Childhood Determinants of Adult Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(6):e027206.
- Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, Knuuti J, et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary artery calcification at middle age: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1364-70.
- Morrison JA, Glueck GJ, Horn PS, Yeramaneeni S, Wang P. Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life. *Metabolism*. 2009;58(9):1277-84.
- Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study. *Metabolism*. 2012;61(4):531-41.
- Morrison JA, Glueck CJ, Woo JG, Wang P. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes retained from childhood to adulthood predict adult outcomes: the Princeton LRC Follow-up Study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2012;2012(1):6.
- Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1877-88.
- Raitakari OT, Kartiosuo N, Pahkala K, Hutri-Kähönen N, et al. Lipoprotein(a) in youth and prediction of major cardiovascular outcomes in adulthood. *Circulation*. 2023;147(1):23-31.
- Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1438-43.
- Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56.
- Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, et al. Childhood Risk Factors and Adulthood Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2021;232:118-26.e23.
- Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA Reporting Guidelines for Meta-analyses and Systematic Reviews. *JAMA Surg*. 2021;156(8):789-90.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, B, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1991;133(9):884-99.
- Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1995;310 Suppl 1:S37-41.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35.
- Nur Zati Iwani AK, Jalaludin MY, Roslan FA, Mansor F, et al. Cardiometabolic risk factors among children who are

- affected by overweight, obesity and severe obesity. *Front Public Health*. 2023;11:1097675.
23. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2631-9.
 24. Fogacci F, Borghi C, Cicero AFG. New evidence on the association between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a never ending research story. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):842-3.
 25. Tomic Naglic D, Manojlovic M, Pejakovic S, Stepanovic K, Prodanovic Simeunovic J. Lipoprotein(a): Role in atherosclerosis and new treatment options. *Biomol Biomed*. 2023;23(4):575-83.
 26. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925-46.
 27. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, et al. Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019;13(3):374-92.
 28. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(suppl 5):S213-56.
 29. Bansal N, Kumar S, Brar PC. Update on management of paediatric dyslipidaemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(1):52-64.
 30. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(5):531-57.
 31. Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de Prevención Cardiovascular en Infancia y Adolescencia. *Rev Argent Cardiol*. 2019; 87 (Supl. 4):1-77.