

Daño arterial subclínico en niños, adolescentes y jóvenes.

Análisis de la asociación con factores de riesgo, con la aterosclerosis del adulto y de su reversibilidad mediante intervención temprana

Yanina Zócalo¹, Maite Arana², Santiago Curcio¹, Victoria García¹, Gustavo Giachetto², Pedro Chiesa³, Daniel Bia¹

Palabras clave: ATEROSCLEROSIS
GROSOR INTIMA-MEDIA
CAROTÍDEO
PEDIATRÍA
PREVENCIÓN PRIMARIA
RIGIDEZ ARTERIAL

Key words: Atherosclerosis
Carotid Intima - Media
Thickness
Pediatrics
Primary Prevention
Arterial Stiffness

1. Introducción	177
2. Alteraciones arteriales: inicio en la infancia y relación con la edad	177
3. Factores de riesgo cardiovascular en niños, adolescentes y jóvenes: asociación con aterosclerosis y riesgo cardiovascular del adulto	178
Estudio Bogalusa Heart Study (BHS)	179
Estudio Muscatine Heart Study (MHS)	179
Estudio Cardiovascular Risk in Young Finns Study (YFS)	179
Estudio Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY)	181
Estudio Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)	181
Estudio Childhood Determinants of Adult Health Study (CDAH)	181
Estudio International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium	182
4. Alteraciones arteriales y factores de riesgo en niños, adolescentes y jóvenes: reversión mediante intervención	182
Estudio Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP)	182
Estudio Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Bogalusa Heart Study	183
Otros estudios: intervención farmacológica	183
Otros estudios: dieta y ejercicio físico	183
5. Conclusiones	183

1. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina; Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUIIDARTE). UDELAR. Montevideo, Uruguay.

2. Departamento de Pediatría, Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo, Uruguay

3. Servicio de Cardiología Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Prof. Adj. Dra. Yanina Zócalo. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UDELAR. Avda. General Flores 2125, CP11800, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico/Web: yana@fmed.edu.uy www.cuiidarte.fmed.edu.uy

Recibido marzo 9, 2015; aceptado julio 6, 2015.

Resumen

Las estrategias preventivas, de detección precoz y el tratamiento de las alteraciones cardiovasculares continúan centrados en los adultos. Esto ocurre a pesar de evidencias que indican que la aterosclerosis comienza en la niñez, que la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el tiempo de exposición a ellos en niños se asocian con cambios arteriales precoces y con el riesgo y morbimortalidad cardiovascular en la vida adulta, y que intervenciones que reduzcan la exposición a factores de riesgo en niños asocian reducción en morbimortalidad cardiovascular. Buscando revisar la bibliografía existente que sustenta realizar acciones preventivas, de valoración del riesgo cardiovascular y de daño arterial en subpoblaciones de niños, el objetivo del presente artículo es analizar evidencias acerca de: (a) la génesis y progresión de la aterosclerosis en niños y su relación con la del adulto; (b) la asociación entre factores de riesgo en la niñez y alteraciones arteriales y riesgo del adulto, y (c) los efectos que la intervención sobre los factores de riesgo tiene en el sistema arterial del niño.

Palabras clave: ATEROSCLEROSIS, ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA, FUNCIÓN ENDOTELIAL, PEDIATRÍA, PREVENCIÓN, RIGIDEZ ARTERIAL

Subclinical artery damage in children, adolescents and youth. Analysis of the association with risk factors of adult atherosclerosis and reversibility through early intervention

Summary

Strategies for prevention, early detection and treatment of cardiovascular diseases are focused in adults. This is so despite it is known that: a) atherosclerosis starts in childhood; b) exposure to cardiovascular risk factors associates early vascular changes in children and increased cardiovascular risk when they become adults; c) cardiovascular risk factors' control in childhood associates an improvement in cardiovascular morbi-mortality. In this context, in this work we review available evidence aiming at analyzing: a) cardiovascular risk factors exposure and development of vascular alterations in childhood and their relationship with adults' atherosclerosis and cardiovascular risk; b) the vascular effects/impact of interventions designed to control cardiovascular risk factors in childhood.

Key words: ATEROSCLEROSIS, ESPESOR ÍNTIMA-MEDIA, FUNCIÓN ENDOTELIAL, PEDIATRÍA, PREVENCIÓN, RIGIDEZ ARTERIAL

1. Introducción

Se ha sugerido que la edad óptima para la detección precoz y la prevención de la enfermedad aterosclerótica (EA) es “cuanto antes”⁽¹⁾. Esto se basa en: (a) la elevada morbimortalidad que asocia la EA y la evidencia de que la EA comienza en la niñez^(2,3), (b) que la presencia y el tiempo de exposición a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en niños se asocia a cambios deletéreos arteriales en la niñez y a riesgo y morbimortalidad cardiovascular (CV) en el adulto, y (c) que la optimización del control de FRCV en jóvenes asocia mejora en la morbimortalidad CV^(4,5).

Basados en esto, se ha recomendado que acciones concretas, como la realización de estudios no invasivos arteriales, se encuentren a disposición de la población pediátrica y sean indicadas e interpretadas por los profesionales tratantes⁽⁶⁾. Esto permitiría identificar a niños que se beneficiarían de acciones (intervenciones) específicas que mejorarían el perfil de FRCV y el estado funcional y estructural arterial. Sin embargo, las estrategias de preven-

ción, detección precoz y tratamiento de alteraciones arteriales continúan centrándose en la población adulta, y muy especialmente en aquellas personas que superan los 40 años de edad.

El presente artículo tiene como objetivos revisar evidencias disponibles relacionadas a: (1) la génesis y progresión de la EA en la niñez y su relación con la EA del adulto, (2) la asociación entre FRCV en niños, adolescentes y jóvenes, y alteraciones arteriales y riesgo cardiovascular (RCV) del adulto, y (3) los efectos sobre la estructura y función arterial de la intervención temprana sobre FRCV en niños, adolescentes y jóvenes.

2. Alteraciones arteriales: inicio en la infancia y relación con la edad

La EA se origina y progresa en edades tempranas. Las primeras evidencias surgieron de autopsias a jóvenes soldados fallecidos en combate. En 65 de 140 (46%) soldados (edad media: 28 años) fallecidos en la

Primera Guerra Mundial (1914-1918) se encontraron placas ateroscleróticas coronarias. En 105 de 300 (35%) soldados (edad media: 22 años) fallecidos en la guerra de Corea (1950-1953) se identificaron lesiones coronarias no oclusivas y en 77% signos de EA^(5,7). Similares resultados existieron en soldados fallecidos en la guerra de Vietnam (1959-1975).

Asimismo, análisis histológicos de arterias coronarias y aortas de niños/jóvenes fallecidos por causa no CV, a saber, Bogalusa Heart Study (n=66; 6-30 años)^(3,8,9) (figura 1) y Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (~3.000 fallecidos; 15-34 años)^(10,11), permitieron evidenciar no solo que la EA comienza en la niñez, sino que las lesiones arteriales en los niños (por ejemplo, estrías grasas, lesiones focalizadas) correspondían con las lesiones (por ejemplo, placas) encontradas en adultos (figura 2)⁽¹²⁾.

A edades tempranas ya existe aumento edad-asociado del grado de desarrollo o extensión de la alteración aterosclerótica (carga aterosclerótica, por ejemplo, número de lesiones ateroscleróticas, área vascular parietal lesionada). Al pasar de ser niños (2-15 años) a ser adultos jóvenes (26-39 años) se observa: (1) mayor superficie endotelial aórtica y coronaria afectada (por ejemplo, estrías grasas), y (2) mayor prevalencia de placas ateroscleróticas aórticas y coronarias^(3,8-11). La prevalencia de lesiones y el nivel de deterioro se asocia al nivel de exposición a FRCV (figura 1)⁽³⁾.

3. Factores de riesgo cardiovascular en niños, adolescentes y jóvenes: asociación con aterosclerosis y riesgo cardiovascular del adulto

Si bien a fines de la década de 1950 se propuso a la EA como un problema de la población pediátrica y se planteó la hipótesis de su asociación con aspectos nutricionales⁽¹³⁾, en ese entonces: (1) restaba definirse el alcance del término “factor de riesgo”, (2) los FRCV no estaban claramente identificados y (3) se desconocían los mecanismos que explicaban la asociación entre determinados factores (por ejemplo, hábitos) y EA. En la década de 1960 se avanzó en el estudio de FRCV y al comenzar a conocerse la asociación entre ellos (en particular entre tiempo y severidad de la exposición) y la EA, diversos grupos iniciaron estudios en poblaciones infantiles. Así, en los años 70 comenzaron los principales estudios de cohorte que continúan brindando evidencia sobre el RCV y la EA en niños y sobre la asociación entre exposición a FRCV y EA en niños y adultos. Seguidamente revisaremos hallazgos que estos estudios

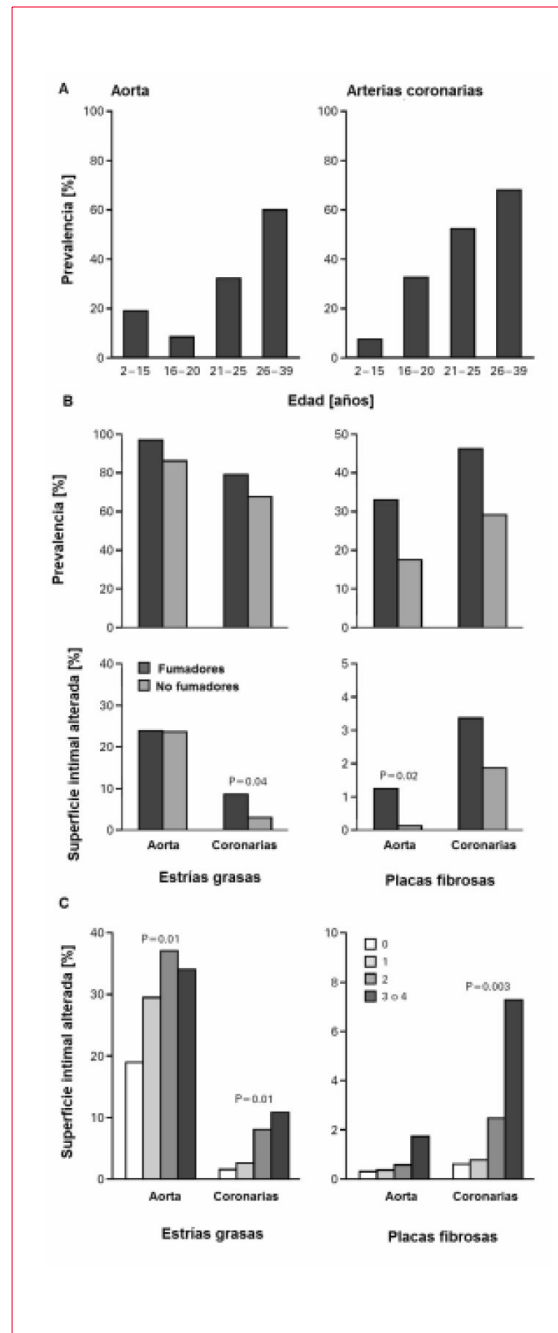


Figura 1. A: prevalencia de placas fribrosas aórticas y coronarias en función de la edad (n=204). La prevalencia de placas, principalmente en coronarias, aumenta con la edad. B: influencia del tabaquismo sobre la prevalencia (arriba) y el grado (carga; abajo) de aterosclerosis en aorta y coronarias de niños/jóvenes (datos: 34 no fumadores, 15 fumadores). A pesar de la baja edad, los tabaquistas presentaron mayor deterioro. C: efecto de la exposición a factores de riesgo sobre la aterosclerosis aórtica y coronaria en niños/jóvenes. Los números 0, 1, 2, 3 o 4, indican exposición creciente a factores de riesgo (índice de masa corporal, presión arterial sistólica, triglicéridos y LDL > p75 para edad, sexo y raza). Se evaluaron 52 sujetos sin factores de riesgo, 20 con uno, 14 con dos, y 7 con tres o cuatro. A mayor exposición a factores de riesgo, mayor prevalencia de lesiones. Figura construida a partir de (3).

han reportado en relación con la estructura y función arterial.

Estudio Bogalusa Heart Study (BHS)

El BHS, iniciado en 1972, incluyendo 3.524 niños (5-14 años), es un estudio actualmente liderado por la Universidad de Tulane (EEUU). Su objetivo original fue evaluar los FRCV, su distribución y evolución en niños y jóvenes habitantes de Bogalusa (Louisiana, EEUU), una comunidad rural con población blanca y afroamericana. Es el estudio de cohorte de mayor duración. Sus primeros aportes resultaron de estudios histo-morfológicos de arterias de niños y jóvenes fallecidos de causa no cardiovascular. Entre sus resultados se destacan:

- Las lesiones ateroscleróticas pueden evidenciarse anatómicamente entre los 5-8 años de vida^(8,9).
- El nivel de exposición a FRCV varía durante el crecimiento, identificándose tres etapas de transición en el perfil de exposición: primer año de vida, pubertad/adolescencia, e inicio de la adultez^(8,9).
- Los efectos de la obesidad infantil sobre el sistema arterial del adulto son acumulativos^(14,15).
- Los niveles de LDL y de índice de masa corporal (IMC) en niños (4-17 años) se asocian con EA subclínica al llegar a ser adultos jóvenes (25-37 años); EA evaluada por el espesor íntima-media carotídeo (CIMT)⁽¹⁶⁾.
- Los niveles de presión arterial (PA) y LDL en niños se asocian positivamente con el nivel de rigidez arterial (RA; evaluada por la velocidad de la onda del pulso, VOP) aórtica de adultos⁽¹⁷⁾.
- Jóvenes expuestos a múltiples FRCV tienen mayor prevalencia de lesiones ateroscleróticas coronarias⁽³⁾.

Estudio Muscatine Heart Study (MHS)

El MHS, iniciado en 1971, es un estudio destinado a conocer los niveles, la distribución y la evolución del colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) plasmáticos, PA y peso corporal en 4.829 habitantes (6-18 años) de la ciudad Muscatine (Iowa, EEUU)⁽¹⁸⁾. Entre sus resultados se destacan:

- El nivel de CT a los 8-11 años se asocia al grado de EA (evaluada por CIMT) del adulto (33-42 años)⁽¹⁹⁾.
- A mayor exposición temprana (8-18 años) a FRCV, mayor prevalencia de calcio arterial coronario (CAC) en adultos. Si bien no hubo asociación entre nivel de lípidos plasmáticos en la infancia y CAC, los adultos con CAC positivo

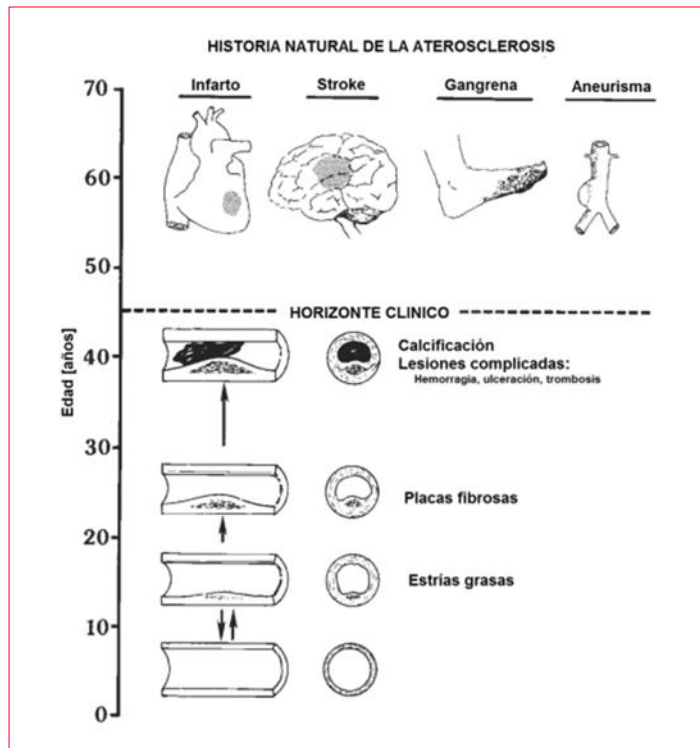


Figura 2. Historia natural de la aterosclerosis, propuesta por McGill y colaboradores (1963). La aterosclerosis, en su forma de estrias grasas arteriales en la niñez, se representa como un proceso reversible. En adolescentes algunas estrias grasas acumulan más lípidos y desarrollan un casquete fibromuscular, formando lentamente la "placa fibrosa". Posteriormente, las placas fibrosas aumentan su tamaño y algunas se calcifican, sufren hemorragias, ulceración o trombosis. La oclusión trombótica precipita la manifestación clínica. Figura modificada de (12).

fueron aquellos con mayor nivel de CT cuando eran niños⁽¹⁹⁾.

- El nivel de PA en niños se correlacionó positivamente con el registrado cuando adultos⁽²⁰⁾. Cuando adultos, la hipertensión arterial (HTA) fue ~4 más probable en niños con PA mayor al percentil 80. Niños con PA elevada en múltiples ocasiones presentan mayor prevalencia de HTA cuando adultos⁽²¹⁾.
- En niños con elevado CT, la proporción de familiares (primer y segundo grado) fallecidos de causa CV fue mayor que en niños con CT normal⁽²²⁾.
- Nivel elevado de CT, PA y IMC en la niñez predice un nivel elevado de esa variable en la adultez⁽²⁰⁾.

Estudio Cardiovascular Risk in Young Finns Study (YFS)

El YFS, iniciado en 1980 incluyendo 3.596 finlandeses (edades: 3, 6, 9, 12, 15 y 18 años), se destinó a conocer: (1) la influencia del perfil de RCV, conductas y factores psicosociales en la niñez sobre el desarrollo de alteraciones arteriales precoces y su progre-

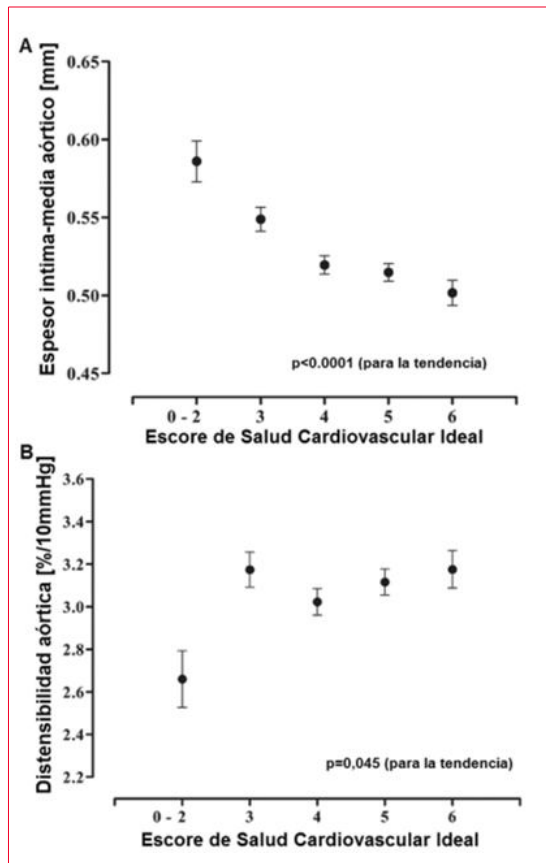


Figura 3. Nivel (valor medio \pm desviación estándar) de espesor íntima-media aórtico (A) y de distensibilidad aórtica (B) ajustados considerando edad y sexo (edades: 15-19 años), en función del score de salud cardiovascular ideal. El ajuste por edad y sexo determina que las diferencias no puedan atribuirse a estos factores. Escores 0 y 1 (nivel ideal) se agruparon con escore 2. A menor exposición a factores de riesgo (mayor escore), menor alteración arterial (menor espesor y mayor distensibilidad). Figura modificada de (41).

sión hacia la vida adulta, y (2) la influencia del estilo de vida y sus modificaciones sobre cambios arteriales precoces. Posteriormente se agregó, a la información obtenida, el CIMT, RA y función endotelial (FE) evaluada mediante vasodilatación flujo-mediada (VMF). Entre los resultados se destacan:

- La PA elevada en la niñez se asocia a PA elevada en la adultez, aun tras normalizar por obesidad, historia familiar de HTA y escore genético de riesgo⁽²³⁾.
- Independientemente de la edad y el sexo, el CIMT en adultos (edad: 24-39 años) se asocia con el nivel infantil (edad: 3-18 años) de: LDL, PA sistólica, IMC, tabaquismo, y la agrupación de estos FRCV⁽²⁴⁾. Igualmente, Juonala y colaboradores⁽²⁵⁾ reportaron que la PA a los 12 años se asoció con EA en adultos (evaluado por el CIMT).

- Menor nivel socioeconómico asoció mayor progresión de EA subclínica (evaluados por CIMT) en jóvenes⁽²⁶⁾. Tras ajustar por FRCV tradicionales la asociación perdió significancia estadística, indicando que el efecto estaría mediado por una mayor exposición a FRCV. Mayor nivel educativo asoció menor aumento de CIMT tras seis años de seguimiento; no dependiendo este efecto de los FRCV tradicionales.
- Los FRCV en adolescentes participan en la patogénesis de la EA coronaria del adulto⁽²⁷⁾, independientemente de la exposición a FRCV en la adultez. El nivel de LDL y PA en adolescentes predicen CAC en adultos, independientemente del LDL y PA del adulto.
- Mayor nivel de actividad física en jóvenes (edad: 18-24 años) asocia, tras 21 años (1986 a 2007), menor RA carotídea, independientemente del sexo, PA, IMC, tabaquismo, insulinemia y lípidos plasmáticos, y de los cambios en actividad física en ese período. Similar resultado existió para niños varones (9-15 años), si bien para niñas no se alcanzó significancia estadística⁽²⁸⁾.

Un subestudio del YFS⁽²⁷⁾, que consideró 589 pacientes con CAC determinado siendo adultos (40-46 años), y de quienes se tenía información de FRCV cuando niños (12-18 años), evidenció:

- placas coronarias calcificadas (CAC positivo) en 19%; mayor prevalencia en sexo masculino (28% vs 12%);
- quienes presentaron CAC, tenían mayor prevalencia de FRCV (elevada PA sistólica, CT y/o LDL) cuando eran adolescentes. Nivel elevado de LDL y PA sistólica en adolescentes, y principalmente si ambos están elevados (*los FRC se potencian*), predicen CAC en adultos, independientemente de cambios en FRC al crecer⁽²⁹⁾.

Lo descrito concuerda con lo reportado por el mismo grupo en cuanto a que:

- el cambio en PA entre la adolescencia y la adultez, tras ajustarse por PA sistólica y LDL del adolescente, es un FRCV independiente de CAC⁽²⁷⁾; si bien el valor absoluto de PA del adolescente es mejor predictor;
- la RA carotídea en adultos se asoció al nivel de PA y LDL presente en la niñez⁽³⁰⁾;
- el nivel de PA sistólica en niños predice el nivel de RA^(17,30,31), HTA^(32,33) y de CAC⁽²⁷⁾ del adulto;
- la dislipemia tipo IIb en niños y jóvenes asocia elevado CIMT en adultos. Jóvenes con dislipemia tipo IIb son más susceptibles a los efectos pro aterogénicos de FRC no lipídicos y del sín-

drome metabólico, respecto de jóvenes sin dislipemia⁽³⁴⁾.

En 2010, la American Heart Association propuso “medir” la salud CV basándose en siete características integrantes del concepto “salud CV ideal”⁽³⁵⁾. El sistema métrico (escore) incluyó cuatro características conductuales: no fumar, realizar actividad física, tener IMC normal y alimentarse saludablemente, y tres factores de salud: PA, CT y glicemia normal. Tener “salud CV ideal” implica alcanzar las siete características. La prevalencia de “salud CV ideal” fue baja en adultos⁽³⁶⁾ y niños⁽³⁷⁾. En adultos, el concepto se asocia a incidencia de enfermedad⁽³⁸⁾ y mortalidad CV⁽³⁹⁾ y de toda causa⁽⁴⁰⁾. En niños, elevado escore se asocia en la vida adulta (21 años después) a menor probabilidad de presentar HTA o síndrome metabólico, y a menor prevalencia de LDL elevado y de CIMT elevado⁽³⁷⁾. En jóvenes (15, 17 y 19 años), el escore se correlacionó inversamente con el espesor íntima-media aórtico (AIMT) y la RA aórtica⁽⁴¹⁾ (figura 3).

Finalmente, resultados recientes del YFS mostraron que:

- el crecimiento fetal reducido y el nacimiento pretérmino elevan la severidad de la EA carotídea subclínica y asocian FE reducida en adultos. Esto ocurre en nacidos pretérmino con restricción de crecimiento fetal, y no en nacidos pretérmino con peso adecuado para la edad gestacional. Esto evidencia que la asociación entre bajo peso al nacer y EA requiere que exista restricción de crecimiento⁽⁴²⁾, e indica que el ambiente fetal es un importante regulador de la salud arterial posnatal;
- elevado peso al nacer se asocia con mayor CIMT y menor FE⁽⁴³⁾.

Estudio Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY)

El PBDAY, iniciado en 1985, es un estudio multicéntrico internacional (11 países) cuyo objetivo principal es analizar la asociación entre características individuales y socioculturales y cambios anatómicos arteriales tempranos. Inicialmente el estudio recolectó tejidos cardiovasculares de 3.000 niños/jóvenes (15-34 años) fallecidos por causas no cardiovasculares, para luego reclutar tejidos de 1.000 fallecidos/año. Se obtuvo retrospectivamente información sanguínea, de FRCV, y del historial médico de los fallecidos, y de las sociedades donde vivían. Dentro de los aportes se destaca:

- la asociación entre EA anatómica y FRCV (por ejemplo, dislipemia, tabaquismo pasivo, HTA, diabetes y edad)⁽⁴⁴⁾;

- la asociación entre obesidad, especialmente abdominal, y lesiones coronarias en jóvenes⁽⁴⁵⁾.

Además, el PBDAY desarrolló escalas de riesgo predictoras de presencia de lesiones coronarias y/o aórticas (abdominales) avanzadas en adolescentes y adultos jóvenes, teniendo en cuenta sus FRCV⁽⁴⁶⁾.

Estudio Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)

El estudio CARDIA, iniciado en 1985, incluyó 5.115 participantes (edad: 18-30 años), residentes de cuatro ciudades estadounidenses (Birmingham, Chicago, Minneapolis y Oakland). Se valoraron clínicamente y sus FRCV, para luego reevaluarlos tras 2, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 años de ser enrolados. Entre sus aportes se destaca:

- presencia de FRCV en jóvenes, incluyendo dislipemia, tabaquismo, glicemia y PA elevadas, se asocia con CAC en adultos, independientemente de la aparición de nuevos FRCV en la vida adulta^(47,48),
- el cambio en PA sistólica entre los 25 y 40 años predice independientemente la existencia de CAC en el adulto⁽⁴⁷⁾.

Estudio Childhood Determinants of Adult Health Study (CDAH)

El estudio CDAH, desarrollado por la Universidad de Tasmania (Australia), incluyó 8.498 voluntarios que en 1985 participaron de la Encuesta Escolar Australiana de Salud y Ejercicio, cuando tenían entre 7 y 15 años. En ese entonces se obtuvieron datos de CT, TG, HDL, PA, estado físico y grasa corporal de quienes tenían 9, 12 y 15 años (n=1.919). Utilizando esos datos y los de la encuesta, el estudio buscó determinar la contribución de los FRCV presentes en niños al riesgo de enfermedad CV o diabetes tipo 2 en la adultez. Los niños fueron re-evaluados con estudios clínicos, paraclínicos y encuestas en dos períodos: 2004-2006 y 2009-2011. De los resultados, destacamos:

- se demostró asociación positiva entre el nivel de sedentarismo del niño, medido como “horas sentado en silla en días hábiles”, independientemente del resto de la actividad física realizada, y el nivel de RA del adulto⁽⁴⁹⁾;
- niños expuestos a humo de tabaco (tabaquismo pasivo) presentaron reducida FE y elevado CIMT cuando fueron adultos (25 años más tarde), independientemente de otros FRCV⁽⁵¹⁾. Tener padres fumadores se asocia con mayor “edad vascular”, que no tenerlos;
- el nivel de adiposidad en niños y su nivel de aumento entre la niñez y la adultez se asociaron

con efectos detrimentales sobre la estructura cardíaca⁽⁵¹⁾;

- la RA carotídea se asoció negativamente con el nivel de entrenamiento físico aeróbico (“entrenamiento CV”), y solo en mujeres positivamente con el entrenamiento “de fuerza muscular”. La frecuencia cardíaca de reposo se asoció positivamente con la RA carotídea; el entrenamiento físico reduciría la RA a través de su acción sobre la frecuencia cardíaca de reposo⁽⁵²⁾.

Estudio Internacional Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium

En 2002, los principales estudios de cohorte (YFS, CDAH, BHS y MHS) unieron sus datos, formando el International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium, aumentando así el número de personas analizadas. Posteriormente, otros estudios se integraron al consorcio. Conjuntamente más de 40.000 niños fueron incluidos. Sus resultados confirman que:

- el nivel de exposición a FRCV a los 6 años en varones y a los 9 años en ambos sexos se asocia al nivel de EA subclínica (medido por CIMT) en adultos (20-45 años)⁽²⁵⁾. En menores de 9 años la asociación entre FRCV y EA (evaluada por CIMT en adultos jóvenes) es débil. Cuando la identificación de FRCV es entre los 9-18 años la asociación es significativa⁽²⁵⁾;
- el CT (a los 12, 15 y 18 años), la PA sistólica (a los 6, 12, 15 y 18 años) y el IMC (a los 9, 12, 15 y 18 años) se asocian con EA (evaluada por CIMT) en adultos (20-45 años)⁽²⁵⁾;
- a mayor edad del niño que presenta FRCV, mayor es la asociación con RCV elevado al ser adulto^(25,53,54);
- en adolescentes (12-18 años) la dislipemia se asocia más fuertemente a elevados CIMT en la adultez (29-39 años) que un cambio en el estatus de dislipemia⁽⁵⁵⁾.

Según lo analizado, puede afirmarse que los FRCV actúan sinérgicamente desde la temprana infancia. Además, identificar niños con FRCV resulta relevante considerando que pueden ser segura y efectivamente controlados interviniendo en conductas, con reducción del RCV a futuro⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. La relevancia de intervenir tempranamente resulta aun más evidente al considerar la tendencia de que los FRCV de niños se mantengan en la adultez y que cuanto mayor sea el niño más difícil es reducir los FRCV y menor la posibilidad de reducir el RCV^(59,60).

Existiría un “punto de inflexión” en la adolescencia, determinado por la presencia de FRCV, que condiciona la probabilidad futura de desarrollar

EA⁽⁵⁾. Se ha postulado la existencia de un “*período de vulnerabilidad elevada*” durante el desarrollo, donde la exposición a FRCV asocia eleva la probabilidad de desarrollar EA. Si bien Juonala y colaboradores evidenciaron que a los 9 años la medición de FRCV tiene valor predictivo de EA del adulto⁽²⁵⁾, sugieren que esa edad sería “*algo tardía*”, considerando estudios que muestran que generar tempranamente cambios saludables asocia mejoría arterial.

4. Alteraciones arteriales y factores de riesgo en niños, adolescentes y jóvenes: reversión mediante intervención

Hasta el momento pocos estudios han evaluado cómo intervenciones en la edad pediátrica pueden afectar el sistema arterial. Seguidamente describimos datos de estudios que han incluido valoración arterial no invasiva.

Estudio Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP)

El STRIP comenzó en 1990 incluyendo 1.062 lactantes de 7 meses pertenecientes a 1.054 familias de la ciudad de Turku (Finlandia). Su objetivo fue prevenir EA mediante intervención temprana en estilos de vida mediante asesoramiento. Cada lactante fue asignado al grupo Intervención (n=540, 284 varones) o al Control (n=522, 266 varones). El proyecto continuó hasta que alcanzaron los 20 años de edad. El proyecto estimuló el reemplazo de grasas saturadas por no saturadas, el consumo de vegetales, frutas, granos, cereales y el bajo consumo de sal⁽⁶¹⁾. Las variables medidas fueron: (1) consumo de alimentos e ingesta de nutrientes, (2) niveles de lípidos/lipoproteínas séricas, (3) crecimiento corporal, (4) PA, y (5) CIMT, RA y FE (en niños de 11, 13 y 15 años). Los principales resultados incluyen⁽⁶¹⁾:

- sustituir grasas saturadas por poco o no saturadas no asocia adversidad en el crecimiento/desarrollo del niño;
- la alimentación con grasas poco saturadas iniciada en la infancia es segura y eficiente para reducir (ya en los primeros 3 años de vida) el CT y mejorar la FE^(62,63);
- en adolescentes realizar actividad física asocia mejor nivel de FE, IMT y RA^(64,65);
- mayor actividad física asocia menor progresión del CIMT y aumento del score de “salud CV ideal”⁽⁶⁴⁾;
- en adolescentes la actividad física previene el desarrollo de EA⁽⁶⁴⁾;
- el grupo “intervención” alcanzó mayor score de “salud CV ideal”; mayor score asoció menor IMT y RA y mayor FE⁽⁶⁵⁾.

Estudio Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Bogalusa Heart Study

Un subestudio del YFS, realizado en 2001-2007 incluyendo 1.673 jóvenes (edad: 31±5), evidenció que la resolución del síndrome metabólico entre la niñez y la adultez asocia cambios beneficiosos en EA subclínica: menor aumento de CIMT y RA, y menor descenso de FE (evaluado por VMF)⁽⁶⁶⁾. Esto mostró la reversibilidad de los cambios arteriales asociados a síndrome metabólico.

Adicionalmente, un subestudio del BHS y YFS evidenció que la resolución del síndrome metabólico entre la niñez/adolescencia (9-18 años) se asocia con mejoría del CIMT, alcanzando niveles similares a controles sanos⁽⁶⁷⁾.

Otros estudios: intervención farmacológica

En niños con HTA la terapéutica antihipertensiva asoció regresión del “daño de órgano blanco”: hipertrofia ventricular izquierda⁽⁶⁸⁾, elevado CIMT⁽⁶⁹⁾ y microalbuminuria⁽⁷⁰⁾. En adultos, la reversión del daño asocia reducción de eventos CV mayores⁽⁷¹⁾, sugiriendo que en niños/jóvenes el tratamiento modificaría la tasa de eventos en la adultez⁽⁷²⁾.

En niños con hipercolesterolemia familiar las estatinas redujeron la EA (evaluada por CIMT), cambio no observado en tratados con placebo. El tratamiento temprano asocia mayor reducción del CIMT^(73,74). En niños con elevado LDL tratados con estatinas se observa aumento de la FE^(75,76).

Otros estudios: dieta y ejercicio físico

Investigando el impacto de un programa anual de dieta y ejercicio en niños obesos, Woo y colaboradores reportaron reducción significativa de la EA (evaluada por CIMT)⁽⁷⁷⁾, demostrando la utilidad del CIMT para valorar intervenciones tempranas, y la importancia de actuar tempranamente en corregir FRCV. En niños obesos, un programa de entrenamiento basado en promoción de ejercicio en bicicleta mostró mejorar la FE⁽⁷⁸⁾. Adicionalmente, la combinación de dieta y ejercicio produjo las mayores mejoras en FE en niños (9-12 años) obesos⁽⁷⁷⁾. Finalmente, en niños con sobrepeso u obesidad (12±0,1 años), un programa de entrenamiento en la institución educativa (tres días semanales de actividad aeróbica y de resistencia durante 80 minutos) mostró, tras 12 semanas, elevar la capacidad endógena de reparación arterial y reducir el CIMT⁽⁷⁹⁾.

5. Conclusiones

(1) La EA comienza en la niñez o incluso intrauterinamente, siendo en estas etapas posible revertir los cambios ateroscleróticos. (2) La presencia y el tiem-

Glosario	
<i>Acrónimo</i>	<i>Término</i>
AIMT:	espesor íntima-media aórtico
BHS:	Bogalusa Heart Study
CAC:	calcio arterial coronario
CARDIA:	Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CDAH:	Childhood Determinants of Adult Health Study
CIMT:	espesor íntima-media carotídeo
CT:	colesterol total
CV:	cardiovascular
EA:	enfermedad aterosclerótica
FE:	función endotelial
FRCV:	factores de riesgo cardiovascular
HTA:	hipertensión arterial
i3C:	International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium
IMC:	índice de masa corporal
MHS:	Muscatine Heart Study
PA:	presión arterial
PBDAY:	Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth
RA:	rigidez arterial
RCV:	riesgo cardiovascular
STRIP:	Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children
TG:	triglicéridos
VMF:	vasodilatación flujo-mediada
VOP:	velocidad de la onda del pulso
YFS:	Cardiovascular Risk in Young Finns Study

po de exposición a FRCV se asocian a cambios detrimentales en la estructura y función arterial ya en la propia niñez. (3) La presencia de FRCV y de cambios arteriales precoces en niños se asocian a elevado riesgo y morbilidad CV en la vida adulta. (4) Detectar tempranamente alteraciones arteriales y optimizar el control de FRCV en niños se asocia a una mejora en la morbilidad CV tanto en la niñez como en la vida adulta.

Buscando detectar tempranamente o evaluar alteraciones arteriales, o ambas, recientemente se han recomendado emplear estudios de valoración arterial no invasiva con fines preventivos en niños y adolescentes⁶⁾. Con el objetivo de promover el acceso de niños y adolescentes uruguayos a estos nuevos tipos de estudios, profesionales y académicos especialistas en cardiología, fisiología, medicina, neumocardiología y pediatría implementamos un servicio de evaluación arterial no invasivo (CUII-DARTE-Pediátrico) en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Allí, se realizan estudios ordenados en una secuencia validada internacionalmente que se complementan para la caracterización integral del estado del sistema arterial.

Bibliografía

1. **Gidding S.** Assembling evidence to justify prevention of atherosclerosis beginning in youth. *Circulation* 2010;122(24):2493-4.
2. **Strong J, Malcom G, McMahan C, Tracy R, Newman W 3rd, Herderick E, et al.** Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281(8):727-35.
3. **Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W 3rd, Tracy R, Wattigney W.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.
4. **Stamler J, Stamler R, Neaton J, Wentworth D, Daviglus M, Garside D, et al.** Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282(21):2012-8.
5. **Hecht H.** Editorial comment. "The Child Is Father of the Man" (William Wordsworth, 1802). *J Am Coll Cardiol* 2012;60(15):1371-3. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.044.
6. **Urbina E, Williams R, Alpert B, Collins R, Daniels S, Hayman L, et al.** Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54(5):919-50. Fe de erratas en: *Hypertension* 2010;56(3):e36.
7. **Enos W, Holmes R, Beyer J.** Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953;152:1090-3.
8. **Berenson G, Wattigney W, Tracy R, Newman W 3rd, Srinivasan S, Webber L, et al.** Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70(9):851-8.
9. **Newman W 3rd, Freedman D, Voors A, Gard P, Srinivasan S, Cresanta J, et al.** Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1986;314(3):138-44.
10. **McGill H Jr, Strong JP, Tracy RE, McMahan CA, Oalman MC.** Relation of a postmortem renal index of hypertension to atherosclerosis in youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(12):2222-8.
11. **McGill H Jr, McMahan C, Malcom G, Oalman M, Strong J.** Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(1):95-106.
12. **McGill H Jr, McMahan C, Herderick E, Malcom G, Tracy R, Strong J.** Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72 Suppl 5:S1307-15.
13. **Holman RL.** Atherosclerosis-a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr* 1961;9:565-9.
14. **Freedman D, Dietz W, Tang R, Mensah G, Bond M, Urbina E, et al.** The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(1):159-66.
15. **Freedman D, Patel D, Srinivasan S, Chen W, Tang R, Bond MG, et al.** The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(5):749-56.
16. **Li S, Chen W, Srinivasan S, Bond M, Tang R, Urbina E, et al.** Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290(17):2271-6.
17. **Li S, Chen W, Srinivasan S, Berenson G.** Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa heart study. *Hypertension* 2004;43(3):541-6.
18. **Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM.** Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104(23):2815-9.
19. **Mahoney L, Burns T, Stanford W, Thompson B, Witt J, Rost C, et al.** Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2):277-84.
20. **Lauer RM, Clarke WR.** Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989;84(4):633-41.

21. **Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS.** Essential hipertensión predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 1995;8(7):657-65.
22. **Schrott H, Clarke W, Wiebe D, Connor W, Lauer R.** Increased coronary mortality in relatives of hypercholesterolemic school children: the Muscatine Study. *Circulation.* 1979;59(2):320-6.
23. **Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Gall S, Kähönen M, Laitinen T, et al.** Parental smoking in childhood and brachial artery flow-mediated dilatation in young adults: the cardiovascular risk in young finns study and the childhood determinants of adult health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(4):1024-31.
24. **Raitakari O, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-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(17):2277-83.
25. **Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al.** Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study, the childhood determinants of adult health study, the Bogalusa heart study, and the Muscatine study for the international childhood cardiovascular cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010;122(24):2514-20.
26. **Kestilä P, Magnussen C, Viikari J, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Taittonen L, et al.** Socioeconomic status, cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(3):815-21.
27. **Hartiala O, Magnussen C, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A, 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.
28. **Pälve K, Pahkala K, Magnussen C, Koivistoinen T, Juonala M, Kähönen M, et al.** Association of physical activity in childhood and early adulthood with carotid artery elasticity 21 years later: the cardiovascular risk in young finns study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2):e000594.
29. **De Stavola B, Nitsch D, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy R, Mann V, et al.** Statistical issues in life course epidemiology. *Am J Epidemiol* 2006;163(1):84-96.
30. **Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT.** Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2005;112(10): 1486-93.
31. **Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Laitinen T, Pahkala K, Mikkilä V, et al.** Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness: the cardiovascular risk in young finns study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2): e000532.
32. **Juhola J, Magnussen C, Viikari J, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A, et al.** Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *J Pediatr* 2011;159(4):584-90.
33. **Juhola J, Oikonen M, Magnussen C, Mikkilä V, Siitonen N, Jokinen E, et al.** Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2012;126(4):402-9.
34. **Juonala M, Viikari J, Rönnemaa T, Marniemi J, Jula A, Loo BM, et al.** Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(5):1012-7.
35. **Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al.** Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121(4):586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
36. **Bambs C, Kip KE, Dinga A, Mulukutla SR, Aiyer AN, Reis SA.** Low prevalence of "ideal cardiovascular health" in a community-based population: the heart strategies concentrating on risk evaluation (Heart SCORE) study. *Circulation* 2011;123(8): 850-7.
37. **Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, Viikari JS, Oikonen M, Taittonen L, et al.** Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. *Circulation* 2012;125(16):1971-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.073585.
38. **Folsom A, Yatsuya H, Nettleton J, Lutsey P, Cushman M, Rosamond W; ARIC Study Investigators.** Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(16):1690-6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.041.
39. **Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y.** Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation* 2012;125(8):987-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049122.

40. **Dong C, Rundek T, Wright C, Anwar Z, Elkind M, Sacco R.** Ideal cardiovascular health predicts lower risks of myocardial infarction, stroke, and vascular death across whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation* 2012;125(24):2975-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081083.
41. **Pahkala K, Hietalampi H, Laitinen T, Viikari J, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al.** Ideal cardiovascular health in adolescence: effect of lifestyle intervention and association with vascular intima-media thickness and elasticity (the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children [STRIP] study). *Circulation* 2013;127(21):2088-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000761.
42. **Skilton M, Viikari J, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al.** Fetal growth and preterm birth influence cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(12):2975-81.
43. **Skilton M, Siitonen N, Würtz P, Viikari J, Juonala M, Seppälä I, et al.** High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(5):1064-8.
44. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264(23):3018-24.
45. **McGill H Jr, McMahan C, Herderick E, Zieske A, Malcom G, Tracy R, et al.** Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105(23):2712-8.
46. **McMahan C, Gidding S, Fayad Z, Zieske A, Malcom G, Tracy R, et al.** Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005;165(8):883-90.
47. **Loria C, Liu K, Lewis C, Hulley S, Sidney S, Schreiner P, et al.** Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(20):2013-20.
48. **Pletcher M, Bibbins-Domingo K, Liu K, Sidney S, Lin F, Vittinghoff E, et al.** Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 2010;153(3):137-46.
49. **Huynh Q, Blizzard C, Sharman J, Magnussen C, Dwyer T, Venn A.** The cross-sectional association of sitting time with carotid artery stiffness in young adults. *BMJ Open* 2014;4(3):e004384.
50. **Gall S, Huynh Q, Magnussen C, Juonala M, Viikari J, Kähönen M, et al.** Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the cardiovascular risk in young Finns study and the childhood determinants of adult health study. *Eur Heart J* 2014; 35(36):2484-91.
51. **Tapp R, Venn A, Huynh Q, Raitakari O, Ukoumunne O, Dwyer T, et al.** Impact of adiposity on cardiac structure in adult life: the childhood determinants of adult health (CDAH) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:79. doi: 10.1186/1471-2261-14-79.
52. **Quan H, Blizzard C, Sharman J, Magnussen C, Dwyer T, Raitakari O, et al.** Resting heart rate and the association of physical fitness with carotid artery stiffness. *Am J Hypertens* 2014;27(1):65-71.
53. **Chen X, Wang Y.** Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366.
54. **Juonala M, Raitakari M, Viikari J, Raitakari O.** Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis* 2006;185(2):388-93.
55. **Magnussen C, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan S, Viikari J, et al.** The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in young Finns study, the Bogalusa heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(10):860-9.
56. **Lapinleimu H, Viikari J, Jokinen E, Salo P, Routi T, Leino A, et al.** Prospective randomized trial in 1062 infants of diet low in saturated fat and cholesterol. *Lancet* 1995;345(8948):471-6.
57. **Obarzanek E, Kimm S, Barton B, Van Horn L, Kwiterovich P Jr, Simons-Morton D, et al.** Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 2001;107(2):256-64.
58. **Kaitosaari T, Ronnemaa T, Raitakari O, Talvia S, Kallio K, Volanen I, et al.** Effect of 7-year infancy-onset dietary intervention on serum lipoproteins and lipoprotein subclasses in healthy children in the prospective, randomized special Turku coronary risk factor intervention project for children (STRIP) study. *Circulation* 2003;108(6):672-7.

59. **Juonala M, Viikari J, Hutri-Kähönen N, Pietikäinen M, Jokinen E, Taittonen L, et al.** The 21-year follow-up of the cardiovascular risk in young Finns study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Intern Med* 2004;255(4): 457-68.
60. **Raiko J, Viikari J, Ilmanen A, Hutri-Kähönen N, Taittonen L, Jokinen E, et al.** Follow-ups of the cardiovascular risk in young Finns study in 2001 and 2007: levels and 6-year changes in risk factors. *J Intern Med* 2010;267(4):370-84.
61. **Simell O, Niinikoski H, Rönnemaa T, Raitakari O, Lagström H, Laurinen M, et al.** Cohort profile: the STRIP study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an infancy-onset dietary and life-style intervention trial. *Int J Epidemiol* 2009;38(3):650-5.
62. **Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, Siltala M, Ronnema T, Viikari J, et al.** Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. *Circulation* 2007;116(9): 1032-40.
63. **Raitakari O, Ronnema T, Jarvisalo M, Kaitosaari T, Volanen I, Kallio K, et al.** Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku coronary risk factor Intervention Project for children (STRIP). *Circulation* 2005;112(24):3786-94.
64. **Pahkala K, Heinonen OJ, Simell O, Viikari JS, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al.** Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation* 2011; 124(18):1956-63.
65. **Pahkala K, Laitinen T, Heinonen O, Viikari J, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al.** Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence. *Pediatrics* 2013;132(1): e77-84.
66. **Koskinen J, Magnussen C, Taittonen L, Räsänen L, Mikkilä V, Laitinen T, et al.** Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2010;121(3):392-400.
67. **Magnussen C, Koskinen J, Juonala M, Chen W, Srinivasan S, Sabin M, et al.** A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: the Bogalusa heart and cardiovascular risk in young Finns studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17):1631-9.
68. **Ramaswamy P, Lytrivi I, Paul C, Golden M, Kupferman J.** Regression of left ventricular hypertrophy in children with antihypertensive therapy. *Pediatr Nephrol* 2007;22(1):141-3.
69. **Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozłowska J, Wierzbicka A, Janas R, Wawer Z, et al.** Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12):2489-99.
70. **Assadi F.** Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007;28(1):27-33.
71. **Kostis W, Thijs L, Richart T, Kostis J, Staessen J.** Persistence of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of blood pressure-lowering medications. *Hypertension* 2010;56(6): 1060-8.
72. **Urbina E, de Ferranti S, Steinberger J.** Observational studies may be more important than randomized clinical trials: weaknesses in US preventive services task force recommendation on blood pressure screening in youth. *Hypertension* 2014;63(4): 638-40.
73. **Rodenburg J, Vissers M, Wiegman A, van Trotsenburg A, van der Graaf A, de Groot E, et al.** Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116(6):664-8.
74. **Wiegman A, Hutten B, de Groot E, Rodenburg J, Bakker H, Buller H, et al.** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(3):331-7.
75. **de Jongh S, Lilien M, Bakker H, Hutten B, Kastelein J, Stroes E.** Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;163(1):193-7.
76. **de Jongh S, Lilien M, Roodt J, Stroes E, Bakker H, Kastelein J.** Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2117-21.
77. **Woo K, Chook P, Yu C, Sung R, Qiao M, Leung S, et al.** Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109(16):1981-6.
78. **Kelly A, Wetzsteon R, Kaiser D, Steinberger J, Bank A, Dengel D.** Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr* 2004;145(6): 731-6. .
79. **Park J, Miyashita M, Kwon Y, Park H, Kim E, Park J, et al.** A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomized controlled study. *BMC Pediatr* 2012;12:111. doi: 10.1186/1471-2431-12-111.