

Factores de riesgo cardiovascular en la edad infantil. Resultados globales del estudio Cuatro Provincias

Carmen Garcés y Manuel de Oya, en nombre de los investigadores del estudio Cuatro Provincias

Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

La aterosclerosis es un proceso que se inicia en las primeras décadas de la vida y evoluciona de forma asintomática, en general, sin expresión clínica hasta la edad adulta. En el estudio Cuatro Provincias hemos analizado, en 1.275 niños de edad prepuberal, factores de riesgo (dieta, variables antropométricas, concentraciones de lípidos, vitaminas y algunos determinantes genéticos) que pueden estar relacionados con la aparición de la enfermedad coronaria en la edad adulta. En esta revisión resumimos de forma global, las principales aportaciones del estudio. El estudio 4P ha reflejado que los aspectos relacionados con el síndrome metabólico (obesidad, concentraciones elevadas de glucosa y triglicéridos) que conducen a la enfermedad coronaria en el adulto están ya expresados en la edad escolar. En este sentido, los niños de las provincias con una alta mortalidad coronaria pesan más y tienen unas concentraciones más altas de triglicéridos y glucosa. El porcentaje de niños que supera las concentraciones recomendables de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad es elevado en todas las provincias. A pesar de que hay aspectos positivos, como que las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad son también elevadas y que la prevalencia del alelo $\epsilon 4$ del gen de la apo-E, claramente relacionada con el riesgo cardiovascular, es baja en el conjunto de la población, si las alteraciones metabólicas descritas persisten, la situación de España respecto al riesgo cardiovascular puede empeorar en el futuro. Estos aspectos metabólicos se asocian con una alimentación rica en grasas y con un bajo consumo de hidratos de carbono, alejada de las recomendaciones actuales para la infancia. Su corrección en edades tempranas tendría enormes beneficios en la prevención de la enfermedad coronaria.

Palabras clave: *Lípidos. Obesidad. Dieta. Genética. Factores de riesgo. Enfermedad coronaria. Niños.*

Cardiovascular Risk Factors in Children. Main Findings of the Four Provinces Study

Atherosclerosis is a process that begins during the first few decades of life, progresses asymptotically, and generally shows no clinical manifestations until adulthood. The Spanish Four Provinces study, which involved 1275 prepubertal children, was an investigation into childhood risk factors for atherosclerosis (e.g., diet, anthropometric variables, lipid levels, and some genetic factors) that may be related to the occurrence of coronary artery disease in adults. In this review, we summarize the study's most important findings. The Four Provinces study showed that several factors associated with the metabolic syndrome (i.e., obesity, and raised glucose and triglyceride levels), which can lead to coronary disease in adults, are already present in schoolchildren. What is more, children from provinces with high coronary disease mortality weighed more and had higher plasma triglyceride and glucose levels. A high percentage of children in all provinces studied had total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol plasma levels above the recommended values. Despite the presence of some positive features in the population as a whole, such as a raised high-density lipoprotein cholesterol level and low prevalence of the apolipoprotein-E $\epsilon 4$ allele, which is known to be related to cardiovascular risk, if the metabolic changes described above persist, the risk of cardiovascular disease in Spain can only increase in the future. These metabolic characteristics are associated with a high-fat, low-carbohydrate diet which is far from that currently recommended for children. Correction of this poor diet at an early age would have significant benefits for the prevention of cardiovascular disease.

Key words: *Lipids. Obesity. Diet. Genetics. Risk factors. Coronary disease. Children.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Al final del artículo se expone la relación de los investigadores del estudio Cuatro Provincias.

Este trabajo se ha financiado con ayudas del Consejo Oleícola Internacional, Fundación Pedro Barrié de la Maza, Fundación Eugenio Rodríguez Pascual, Fundación Ramón Areces, Comunidad de Madrid (08.4/0006/1997, 08.4/0012.1/2003), Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 02/3104, PI020994).

Correspondencia: Prof. M. de Oya.
Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: moya@fjd.es

INTRODUCCIÓN

En la actualidad sabemos que la aparición de los procesos patológicos que conducen al desarrollo de la aterosclerosis y la enfermedad coronaria comienza en la infancia¹ y que éstos evolucionan de forma asintomática, en general, sin expresión clínica hasta la edad adulta. En estudios realizados mediante ecografía intravascular se han detectado lesiones ateroscleróticas

ABREVIATURAS

AGL: ácidos grasos libres.
 DHEA-S: deshidroepiandrosterona sulfato.
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
 IMC: índice de masa corporal.

en las arterias coronarias del 17% de los individuos menores de 20 años estudiados², lo que ha puesto de manifiesto el comienzo de esta enfermedad a edades muy tempranas. Estos procesos parecen estar relacionados con la presencia de factores de riesgo para esta enfermedad en estas primeras décadas de la vida³.

El estudio Cuatro Provincias⁴ es un proyecto epidemiológico que tiene como objetivo la búsqueda de marcadores de riesgo existentes en la edad escolar, que puedan contribuir a explicar la incidencia de la enfermedad coronaria en la época adulta. Se trata de un estudio transversal, con una base comparativa, en el que hemos analizado los factores de riesgo cardiovascular en 1.275 niños de 6 a 8 años que viven en 4 provincias españolas con una diferencia importante en las tasas de mortalidad coronaria en el adulto en 1993⁴. Las provincias estudiadas han sido Cádiz y Murcia, de alta mortalidad, y Madrid y Orense, de baja mortalidad. Los niños participantes fueron seleccionados mediante un muestreo aleatorio, por conglomerados de los centros escolares, estratificados por sexo y nivel socioeconómico⁴.

En nuestro estudio hemos analizado la dieta (consumo de alimentos y nutrientes), las variables antropométricas (peso, prevalencia de obesidad, etc.), las concentraciones plasmáticas de lípidos, vitaminas e insulina, y algunos aspectos genéticos claramente relacionados con las concentraciones de lípidos, como el genotipo de apolipoproteína (apo) - E. El trabajo de campo y la recogida de información se realizaron durante los años 1998-2000 en la misma época estacional en cada una de las provincias.

En este artículo de revisión recogemos de forma global los principales resultados de nuestro estudio.

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y OBESIDAD

Al analizar las variables antropométricas en los niños de nuestro estudio hemos observado que la prevalencia de obesidad es muy elevada. La obesidad infantil está alcanzando proporciones alarmantes y convirtiéndose en un importante problema de salud pública⁵. En nuestro estudio hemos observado que la prevalencia de obesidad estimada de acuerdo con los puntos de corte propuestos por Cole et al⁶ para cada

edad y sexo es del 9,4% en niños y del 10,5% en niñas⁷. Uno de los resultados más interesantes del estudio Cuatro Provincias es la importante diferencia en la prevalencia de obesidad observada entre las provincias estudiadas. El porcentaje de niños que superan un índice de masa corporal (IMC) de 20,1 es casi el doble en las provincias de alta mortalidad (el 15,9% en Cádiz y el 14,1% en Murcia) que en las de baja mortalidad (el 8% en Madrid y el 9,4% en Orense)⁸. Asociados con estas diferencias en la prevalencia de obesidad observamos, como veremos a continuación, que las concentraciones medias de glucosa y triglicéridos de los niños de las provincias de alta mortalidad son estadísticamente superiores a las de los niños de las provincias de baja mortalidad, lo que indica que estos niños son metabólicamente distintos.

Al analizar las alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad en el niño de edad prepuberal hemos observado que en ambos sexos los niños obesos tienen concentraciones plasmáticas de triglicéridos más altas y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) más bajas que los niños no obesos. No se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de glucosa y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁷. Sí observamos, como cabía esperar, que la insulina y el índice HOMA son significativamente más altos en los niños obesos de ambos sexos al compararlos con los no obesos; sin embargo, los ácidos grasos libres (AGL) fueron más bajos en los niños obesos que en los no obesos, y esta diferencia fue estadísticamente significativa en niñas⁷. En conclusión, nuestros datos demuestran que algunas de las consecuencias metabólicas propias de la obesidad en el adulto (triglicéridos, insulina y HOMA elevados, y cHDL disminuido) están presentes en la obesidad en la edad prepuberal. Sin embargo, aspectos metabólicos muy característicos de la obesidad en la edad adulta, como las concentraciones elevadas de glucosa y AGL, no están presentes en el niño obeso de edad prepuberal. Estos datos, junto con otros de la literatura científica que muestran que las alteraciones metabólicas asociadas con la obesidad son distintas según el sexo y la edad de los niños estudiados^{9,10}, indican una distinta instauración de los trastornos metabólicos asociados con la obesidad en función de la edad y el sexo que parece depender de la cronología de la maduración sexual.

VARIABLES BIOQUÍMICAS

En la tabla 1 se pueden observar los valores medios correspondientes a las concentraciones de glucosa y los parámetros lipídicos en los niños y niñas de nuestro estudio. Las concentraciones plasmáticas de glucosa y la apo-A1 son más elevadas en los niños, y los triglicéridos, el cLDL y la apo-B están más elevados en el grupo de las niñas¹¹.

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas de lípidos y glucosa en los niños de edad prepuberal del estudio Cuatro Provincias

	Niños (n = 633; 50,4%)	Niñas (n = 622; 49,6%)	p
Glucosa (mg/dl)	91,7 ± 9,7	89,5 ± 12,5	0,0001
Colesterol (mg/dl)	181,1 ± 25,4	183,7 ± 28,2	NS
Triglicéridos (mg/dl)	70,8 ± 23,1	73,7 ± 24,5	0,029
cLDL (mg/dl)	106,9 ± 24,5	110,5 ± 26,7	0,016
apo-B (mg/dl)	68,5 ± 13,7	71,2 ± 14,8	0,001
cHDL (mg/dl)	59,6 ± 13,4	58,4 ± 13,6	NS
apo-A1 (mg/dl)	138,1 ± 19,1	135,8 ± 18,9	0,034

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo. Valores expresados como media ± desviación estándar.

Glucosa y triglicéridos

El análisis de las variables bioquímicas muestra importantes diferencias entre provincias. De acuerdo con la teoría lipídica de la arteriosclerosis, cabría esperar que hubiera diferencias en los valores plasmáticos de lípidos relacionados con la esfera de la apo-B (colesterol total y cLDL); sin embargo, nuestros datos nos orientan en otro sentido. Curiosamente, lo que encontramos es que las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos y apo-A1 en las provincias de alta mortalidad son claramente superiores a las de las provincias de baja mortalidad¹¹. El 21% de la población infantil de Cádiz y el 11,7% de la de Murcia tienen valores de glucosa > 100 mg/dl, frente al 8,9% de la de Orense y el 3,7% de la de Madrid. De igual modo, el porcentaje de niños que sobrepasan los 100 mg/dl de triglicéridos en las provincias de alta mortalidad (el 13,5% en Cádiz y el 13,6% Murcia) es considerablemente superior al porcentaje en las provincias de baja mortalidad (el 7,7 y el 8,5% en Madrid y Orense, respectivamente). Estos datos se unen a un mayor peso e IMC en las provincias de alta mortalidad y a la presencia de una correlación positiva del IMC con la glucosa y los triglicéridos. La glucosa, los triglicéridos y el IMC elevados son la traducción clínica más habitual de la resistencia a la insulina. El concepto de que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo cardiovascular es evidente¹² y su presencia a una edad muy temprana podría resultar ser un claro marcador de futura mortalidad coronaria. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias en los valores medios de insulina entre provincias, dato que podemos interpretar por el hecho de que la resistencia a la insulina parece que todavía no está instaurada a esta edad. Hemos observado que las niñas prepuberales presentan unas concentraciones plasmáticas de insulina más elevadas que los niños, lo que indica que comienzan a ser más resistentes a ésta, aunque otras manifestaciones de la resistencia a la insulina no están presentes todavía a esta edad¹³. Aso-

ciados con estos valores de insulina encontramos concentraciones más altas de deshidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)¹⁴, única hormona presente en los niños de esta edad, y claramente relacionadas con los valores de insulina.

Colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

Las concentraciones medias de colesterol total en nuestro estudio se sitúan en 181,1 mg/dl en niños y en 183,7 mg/dl en niñas (tabla 1). El porcentaje de niños que sobrepasa el límite de los 200 mg/dl de colesterol es elevado en todas las provincias¹¹ y oscila entre el 19,2% en Madrid y el 26,6% en Murcia (fig. 1A). El porcentaje de niños que presentan valores de cLDL > 130 mg/dl es del 13% en Madrid y del 22% en el resto de las provincias (fig. 1B). Esta situación de hiperlipidemia que ya habíamos observado en Madrid en estudios anteriores¹⁵ y que confirmamos ahora en las provincias del 4P¹¹ se puede generalizar a toda España, como se confirma en abundantes datos por regiones¹⁶⁻¹⁹ y en un metaanálisis de la colesterolemia en la infancia²⁰.

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 este límite. 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 persisten después de la madurez sexual^{21,22}. Sin embargo, aun admitiendo que una parte de estos niños pueda normalizar sus concentraciones de lípidos con la pubertad, hoy día sabemos que las lesiones ateroscleróticas comienzan a formarse en edades tempranas² y pueden condicionar el riesgo en la edad adulta.

Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Sin embargo, junto con estos elevados valores de colesterol total y cLDL observamos concentraciones elevadas de cHDL. El valor de cHDL en nuestra población prepuberal es de 59 mg/dl¹¹. El 38% de los niños de Orense y entre el 47 y el 49% de los niños del resto de las provincias superan los 60 mg/dl (fig. 1C). La concentración de cHDL es muy elevada en todos los estudios en edad escolar realizados en España^{15,18,19}. La explicación de este dato puede tener una base dietética y/o genética. El colesterol, la grasa total, saturada y monoinsaturada elevan el cHDL. Según los datos de nuestras encuestas dietéticas⁸, no podemos atribuir la causa de estos valores elevados sólo al consumo de aceite de oliva, ya que el consumo de grasa total y saturada también es muy elevado.

Un tema importante es si estas concentraciones de cHDL persisten elevadas en la población adulta y pue-

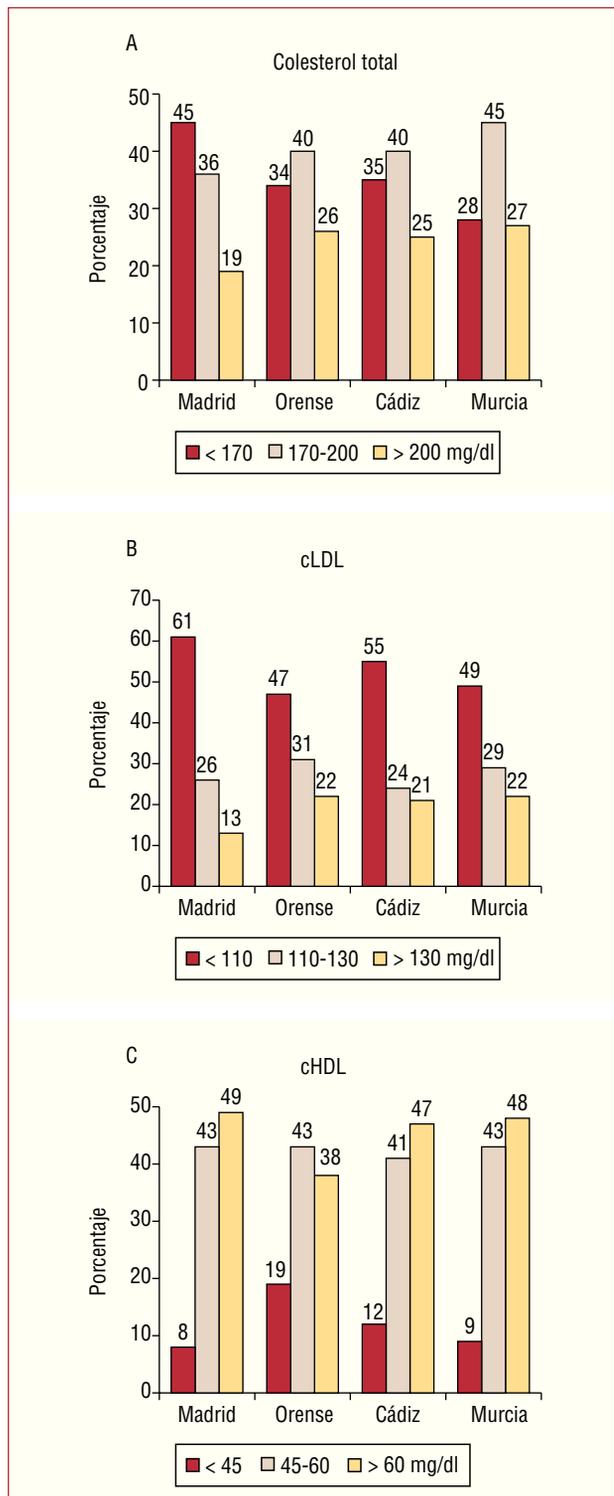


Fig. 1. Porcentaje de niños en los distintos rangos de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y alta densidad (cHDL) en cada una de las provincias estudiadas.

den contribuir a nuestra baja mortalidad coronaria^{23,24}. Como hemos comprobado en nuestra población después de la pubertad, el cHDL de las niñas se eleva y el de los niños disminuye¹⁵, lo que persistirá hasta la menopausia en la mujer, donde volverán a equilibrarse.

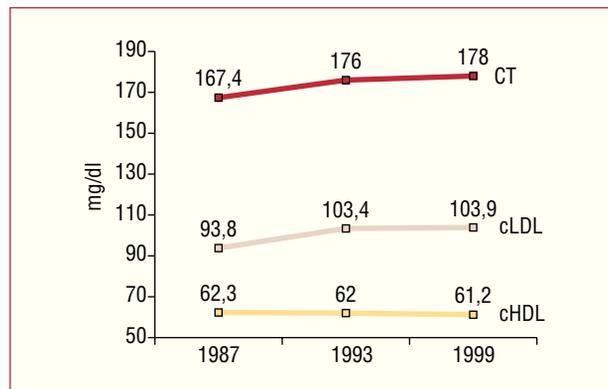


Fig. 2. Cambios en las concentraciones plasmáticas de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y alta densidad (cHDL) entre 1987 y 1999 en niños de edad prepuberal (6 a 8 años) de la Comunidad de Madrid. Tomada de Garcés et al²⁷.

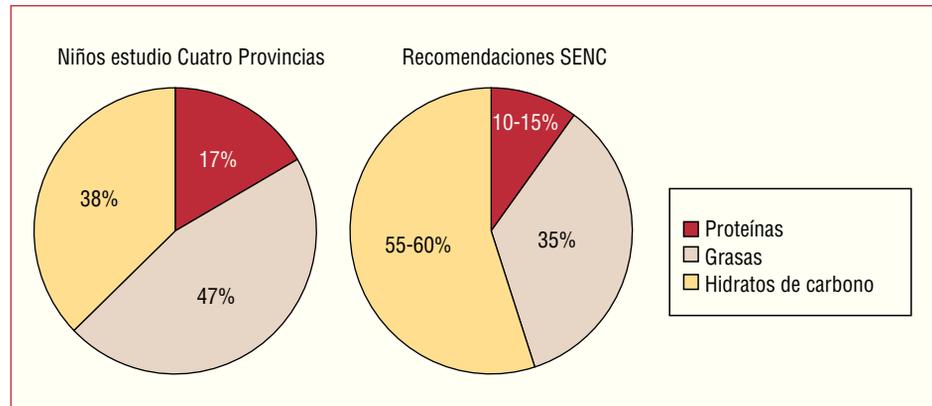
Sin embargo, aun admitiendo que estos niños puedan modificar sus lípidos en la pubertad y la madurez, algunos estudios han establecido una correlación inversa entre las concentraciones de cHDL en niños y la incidencia de enfermedad coronaria en los países estudiados²⁵. En este sentido, el cHDL de los niños españoles es superior al de niños de otros países con mayor mortalidad coronaria.

Al comparar las concentraciones de lípidos plasmáticos en tres diferentes estudios realizados por nuestro grupo en la población escolar de la Comunidad de Madrid (estudio en el Barrio del Pilar²⁶ en 1987, estudio NICAM¹⁵ en 1993 y los niños de Madrid del estudio 4P¹¹ en 1999) (fig. 2) observamos que en poco más de una década la colesterolemia en niños de 6-8 años se ha elevado en 15 mg/dl²⁷. En niños norteamericanos de la misma edad observamos un descenso de 7 mg/dl²⁸. Al correlacionar la evolución de la colesterolemia en niños y adultos con la evolución de la mortalidad coronaria en Estados Unidos, se observa que el descenso en las concentraciones de colesterol conseguido en la población infantil y adulta se acompaña de una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica en el adulto²⁹. En España, las concentraciones plasmáticas de colesterol total y cLDL experimentan un aumento gradual. Sin embargo, al analizar la evolución del cHDL encontramos unos valores muy elevados y estables en los últimos años, lo que indica que la baja mortalidad coronaria que disfrutamos en España podría estar relacionada con los valores lipídicos en nuestros niños²⁸.

Vitaminas antioxidantes

Hemos determinado las vitaminas liposolubles antioxidantes (vitamina E, carotenos y retinol) en plasma en nuestra población prepuberal. Sin entrar en detalles, podemos decir que globalmente se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de lípidos y que se en-

Fig. 3. Ingesta de principios inmediatos en porcentaje de la energía de la dieta en los niños del estudio Cuatro Provincias en comparación con las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).



cuentran en valores muy aceptables, por encima de los internacionales y similares a los descritos en Italia para poblaciones de edad similar³⁰.

DIETA

El análisis de la dieta en nuestro estudio se ha realizado mediante un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos⁸. Se trata de una dieta hipercalórica, con un exagerado aporte de grasa (el 47% de la energía de la dieta) (fig. 3), especialmente de grasa saturada (17%)³¹. Asimismo, es una dieta excesivamente rica en proteínas (el 17% de la energía) e inadecuada en cuanto al consumo de hidratos de carbono (el 38% de la ingesta de energía)³¹ (fig. 3). Como podemos observar en la figura 3, se trata de una dieta claramente alejada de las recomendaciones actuales respecto al consumo de macronutrientes³¹. Por el contrario, la ingesta de micronutrientes, en particular vitaminas y minerales antioxidantes, no presenta deficiencias importantes y supera la ingesta recomendada en todos los casos excepto en el caso de la vitamina B₆³¹.

Hemos observado que la ingesta media de energía es más elevada en las provincias de alta mortalidad⁸. Esta dieta parece contribuir a las características antropométricas y bioquímicas descritas en nuestros niños y es consistente con la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad.

En nuestro estudio hemos evaluado la relación del consumo de grasa saturada con los aspectos antropométricos y bioquímicos de los niños. La menor ingesta de grasa saturada se asocia con un mejor perfil lipídico (mayor cHDL y menor cLDL)³². Además, los niños con baja ingesta de grasa saturada, aunque consumen más calorías, no pesan más y presentan una dieta más variada. Estos datos plantean interesantes asociaciones: la variedad de la dieta se asocia con un mayor consumo calórico, no implementa la obesidad y se acompaña de un mejor perfil bioquímico³³. La hipótesis de que el niño que come más variado, a pesar de tomar más calorías, no engorda y presenta un perfil de riesgo mejor, es muy atractiva.

Respecto a las fuentes alimentarias de los nutrientes en la dieta de los niños españoles, cabe resaltar que la fuente más importante de hidratos de carbono es el pan; la de proteínas la leche entera; la de grasas el aceite de oliva, y la de grasa saturada, las patatas fritas³⁴. El patrón alimentario es intermedio entre el mediterráneo típico y el de los países anglosajones ya que, si bien el consumo de frutas, verduras, pescado y aceite de oliva es bastante elevado, también lo es el consumo de carnes y de derivados lácteos, productos de pastelería, aperitivos, platos precocinados y bebidas carbonatadas³¹. Parece corresponder a un patrón de origen mediterráneo en el que el desarrollo económico ha introducido cantidades importantes de alimentos de alta densidad energética y preparación rápida, que han sustituido los cereales e incluido productos de origen animal. Si este patrón alimentario se mantiene en la edad adulta, puede conducir a un mayor riesgo coronario que el actual y contribuir a la pérdida de la posición relativamente baja de la mortalidad coronaria de España en el contexto europeo en los próximos años.

DETERMINANTES GENÉTICOS

Genotipo de apo-E

Dentro del estudio Cuatro Provincias hemos analizado cómo los polimorfismos en el gen de la apo-E (genotipos de apo-E) afectan a las variables lipídicas. Entre las alteraciones genéticas asociadas con el metabolismo de los lípidos, ha sido el genotipo de apo-E el que ha adquirido singular importancia dentro del problema de la aterosclerosis, dado el papel fundamental de la apo-E en el metabolismo lipídico, y puesto que ha sido uno de los determinantes genéticos que de forma más consistente se ha asociado con variaciones en las concentraciones poblacionales de lípidos y con riesgo de enfermedad coronaria.

Se trata de un gen polimórfico con 3 alelos codominantes ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), que da lugar a 6 genotipos: $\epsilon 2\epsilon 2$, $\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 4$, $\epsilon 4\epsilon 4$ y $\epsilon 2\epsilon 4$. En múltiples estudios

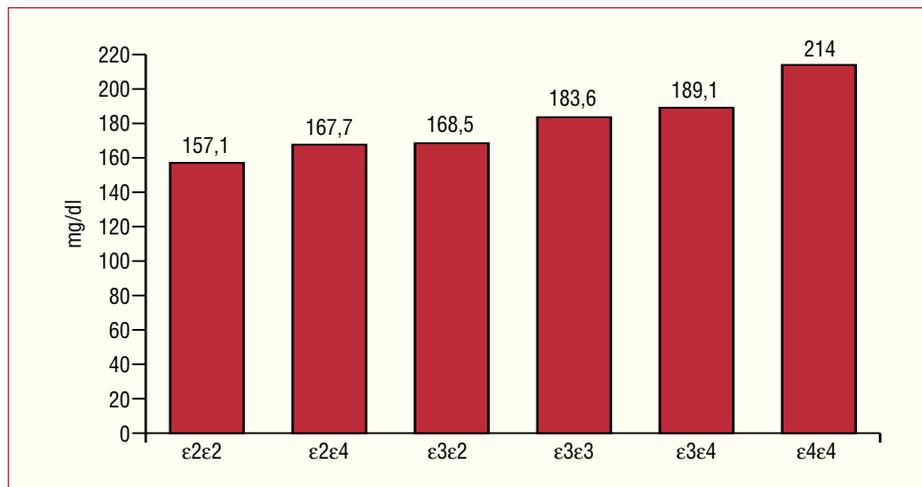


Fig. 4. Concentraciones plasmáticas de colesterol total en niños prepúberales en función del genotipo de apo-E.

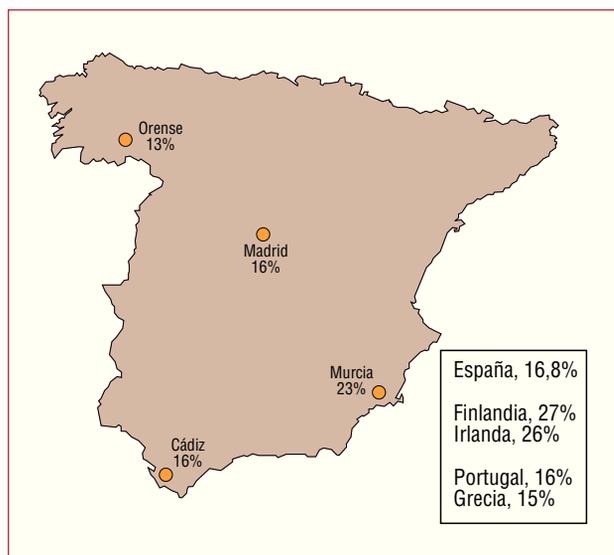


Fig. 5. Frecuencias del genotipo ε3ε4 en las provincias integrantes del estudio Cuatro Provincias.

poblacionales (estudios epidemiológicos^{35,36} y de casos y controles³⁷) se ha observado que el alelo ε4 y en particular el genotipo ε3ε4 se asocian de forma importante con enfermedad coronaria. La relación del genotipo de apo-E con la aterosclerosis, aunque pueda afectar a otros aspectos, se debe fundamentalmente a su efecto en las concentraciones de lípidos³⁸.

En nuestra población hemos comprobado que el genotipo ε3ε4 se asocia con valores significativamente más elevados de colesterol total (fig. 4), cLDL y apo-B³⁹. Sin embargo, observamos que el efecto que ejercen estos polimorfismos sobre estas variables lipídicas era diferente en función del sexo³⁹ y el peso del niño al nacer⁴⁰, lo que nos señaló la presencia de una influencia hormonal sobre dicho efecto. Efectivamente, hemos comprobado que las concentraciones de DHEA-S modifican la influencia de los genotipos de apo-E so-

bre los valores de lípidos en el plasma⁴¹. De nuestros datos podemos concluir que las concentraciones de lípidos de nuestra población son el resultado de complejas interacciones entre la dieta, los genes y los niveles de hormonas.

Al analizar las frecuencias del genotipo de apo-E en nuestro estudio encontramos una baja prevalencia de alelo ε4 (10,1%) y el genotipo ε3ε4 (16,8%)⁴². Esta baja prevalencia tiene sentido biológico en un país mediterráneo con baja mortalidad coronaria y es similar a la de otros países mediterráneos, también con baja mortalidad, e inferior a los países del norte de Europa, donde la mortalidad coronaria es mayor^{35,36}. Sin embargo, curiosamente, la distribución de los genotipos por provincias es muy diferente, con un patrón muy similar en Cádiz y Madrid (16% de ε3ε4) pero con prevalencias muy diferentes en Orense y Murcia (el 12,9 y el 22,5%, respectivamente) (fig. 5)⁴². En Galicia es donde encontramos la frecuencia más baja de alelo ε4 y del genotipo ε3ε4, parecida a la de países del entorno mediterráneo (fig. 5), lo que encaja perfectamente con la baja mortalidad coronaria en esta región. Galicia⁴³ ha estado aislada geográficamente, con una alta emigración y una baja inmigración, y mantiene una identidad lingüística económica y cultural. Galicia tiene una baja diversidad genética. En el extremo opuesto está Murcia⁴⁴, donde la prevalencia del alelo ε4 y del genotipo ε3ε4 es elevadísima, similar a la de países con una elevada mortalidad (fig. 5), lo que encaja perfectamente con una mortalidad coronaria muy elevada. La idéntica distribución de genotipos de apo-E en Madrid y Cádiz plantea un problema muy interesante. Ambas zonas han tenido múltiples civilizaciones a través de la historia y esta mezcla de poblaciones ha producido de forma gradual frecuencias genéticas idénticas. Esta posible explicación se ve muy reforzada al observar que el 16% de prevalencia del genotipo ε3ε4 es la media encontrada en el grupo total estudiado por nosotros. En resumen, España no es homogénea en

términos de la distribución del genotipo de apo-E. Como país mediterráneo, disfruta de una baja expresión del alelo $\epsilon 4$, pero tiene zonas con una alta expresión de este alelo y una elevada incidencia de mortalidad coronaria, como Murcia, y zonas de baja prevalencia del alelo y baja mortalidad coronaria, como Orense. Podemos concluir que este determinante genético se asocia con la mortalidad coronaria en poblaciones relativamente aisladas y pierde su valor predictivo en poblaciones genéticamente heterogéneas.

En resumen, creemos que nuestros resultados tienen relevancia práctica. A pesar de la presencia en nuestra población infantil de factores protectores tales como concentraciones elevadas de cHDL o baja prevalencia, en general, de genotipo $\epsilon 3\epsilon 4$, claramente relacionado con el riesgo cardiovascular, debemos evitar en nuestra población escolar los evidentes factores de riesgo existentes, relacionados con el exceso de peso (elevadas concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol, etc.), mediante intervenciones educativas destinadas a mejorar la dieta actual de nuestros niños. Si conseguimos que el niño no sea obeso y que haga ejercicio físico, contribuiremos a reducir las alteraciones asociadas al exceso de peso y evitaremos que alcance obeso la edad adulta y consolide o aumente las tasas de mortalidad coronaria en España. Por ello, nuestros hallazgos aportan nuevos argumentos para iniciar la prevención coronaria desde la infancia.

INVESTIGADORES DEL ESTUDIO CUATRO PROVINCIAS

M.A. Lasunción, H. Ortega, D. Gómez-Coronado (Servicio de Bioquímica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid); J.M. Martín Moreno, L. Gorgojo (Universidad de Valencia); M. A. Royo (Instituto Carlos III); F. Rodríguez Artalejo (Departamento de Medicina Preventiva, UAM); A. Gil (Universidad Rey Juan Carlos, Madrid); O. Fernández (Complejo Hospitalario de Orense); A. Mangas y A. Macías (Universidad de Cádiz) y J. Fernández Pardo (Hospital General Universitario de Murcia); M. Benavente, R. Rubio, J.L. del Barrio, E. Vitorro, B. Cano, I. de Oya, L. López Simón (Laboratorio de Lípidos, Fundación Jiménez Díaz).

BIBLIOGRAFÍA

- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of atherosclerotic lesion in childhood: Fate of Early Lesion in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354:1223-4.
- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103:2705-10.
- 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.
- Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gil A, Lasunción MA, Martín Moreno JM, Gorgojo L, et al. Estudio cuatro provincias: principales objetivos y diseño. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:319-26.
- Rocchini AP. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med*. 2002;346:854-5.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- Garcés C, Guitiérrez-Guisado J, Benavente M, Cano B, Vitorro E, Ortega H, et al. Obesity in Spanish schoolchildren: relationship with lipid profile and with insulin resistance. *Obesity Res*. 2005;13:959-63.
- Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López E, Martín Moreno JM, Benavente M, et al. Dietary patterns among children aged 6-7 years in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:141-8.
- Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: the Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1141-6.
- Shea S, Aymong E, Zybert P, Berglund L, Shamon H, Deckelbaum RJ, et al. Obesity, fasting plasma insulin, and C-reactive protein levels in healthy children. *Obes Res*. 2003;11:95-103.
- Garcés C, Lasunción MA, Ortega H, López Cubero L, Benavente M, Rubio R, 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.
- Steinberger J. Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient. *Prog Pediatr Cardiol*. 2001;12:169-75.
- Garcés C, Cano B, Granizo JJ, Benavente M, Vitorro E, Guitiérrez-Guisado J, et al. Insulin and HOMA in Spanish prepubertal children: relationship with lipid profile. *Clin Biochem*. 2005;38:920-4.
- Cano B, De Oya M, Benavente M, Vitorro E, De Oya I, López-Simón L, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S) distribution in Spanish prepubertal children. Relationship with fasting plasma insulin concentrations and insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2006;366:163-7.
- López D, Gil A, Porres A, Blazquez E, Montoya T, Vivanco F, et al. Perfil lipoproteico en niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:366-70.
- Castro-Beiras A, Muñiz J, Juane R, Suárez J, Santamaría JL, Velasco 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.
- Elcarte R, Villa I, Sada J, Gasco M, Oyarzabal M, Sola A, et al. 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.
- 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.
- Brotos C, Gabriel R, Muñiz J, Ribera A, Málaga S, Sáenz P, et al. Patrón de la distribución de colesterol total y cHDL en niños y adolescentes españoles: estudio RICARDIN. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:644-9.
- 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.
- Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The Muscatine Study. *Pediatrics*. 1988;82:309-18.
- Tan F, Okamoto M, Suyama 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.
- Senti M, Masia R, Pena A, Elosua R, Aubo C, Bosch M, et al. Determinantes antropométricos y dietéticos de la concentración

- sérica del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. El estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:979-87.
24. De Oya M. Colesterol-HDL y mortalidad cardiovascular en España. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:988-890.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.* 2004;53:1045-7.
 28. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JJ, 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.
 29. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruo-kokoski E, Amouyel P. Contribution of trend in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10- year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 1999;353:1547-57.
 30. Ortega H, Castilla P, Gómez-Coronado D, Garcés C, Benavente M, Rodríguez-Artalejo F, et al. Influence of Apolipoprotein E genotype on fat-soluble plasma antioxidants in Spanish children. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:624-32.
 31. Royo-Bordonada 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.
 32. Royo-Bordonada MA, Garcés C, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, Lasunción MA, Rodríguez Artalejo F, et al. Saturated fat in the diet of Spanish children: relationship with the anthropometrical, alimentary, nutritional and lipid profiles. *Public Health Nutr.* 2006;4:29-35.
 33. 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: The Four Provinces Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003;13:357-64.
 34. 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.
 35. Gerdes L, Klausen I, Sihm I, Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compares to findings in 45 other study around the world. *Genet Epidemiol.* 1992;9:155-67.
 36. Lucotte G, Loirat F, Hazout S. Pattern of gradient of apolipoprotein E allele 4 frequencies in western Europe. *Hum Biol.* 1997;69:253-62.
 37. Wilson P, Schaefer E, Larson M, Ordovás J. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1250-5.
 38. Davignon J, Cohn J, Mabili L, Bernier L. Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clin Chimica Acta.* 1999;286:115-43.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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 Endocrinol Metab.* 2003;88:3997-4000.
 42. Garcés C, Cantos M, Benavente M, Granizo JJ, Cano B, Vitorro E, et al. Variations in APOE genotype distribution in children from areas with different adult cardiovascular disease mortality in Spain. *Hum Biol.* 2004;76:615-21.
 43. Salas A, Comas D, Lareu MV, Bertranpetit J, Carracedo A. mtDNA analysis of the Galician population: a genetic edge of European variation. *Eur J Hum Genet.* 1998;6:365-75.
 44. Bertranpetit J, Cavalli-Sforza L. A genetic reconstruction of the history of the population of the Iberian Peninsula. *Ann Hum Genet.* 1991;55:51-67.