

Influencia del peso de recién nacido en el perfil lipídico y la presión arterial en adolescentes de Madrid

M.^aA. Arias Álvarez^a y M. Sánchez Bayle^b

^aCentro de Salud Santa Hortensia. ^bUnidad de Epidemiología. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

Objetivo

Estudiar la relación entre el peso de recién nacido (PRN) y el perfil lipídico y la presión arterial en adolescentes de 18 años.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio descriptivo transversal. Se estudiaron 740 adolescentes de 18 años de edad, pertenecientes a cuatro centros educativos situados en el Área II de Atención Primaria de Salud de Madrid. El peso de recién nacido se obtuvo de los informes del nacimiento. A todos los participantes se les practicó una exploración física que incluía toma de la presión arterial y una extracción analítica para determinar el perfil lipídico, según métodos estandarizados.

Resultados

Las concentraciones de colesterol total (CT) y de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de los niños y niñas de PRN inferior a 3.000 g fueron estadísticamente superiores a las de los pacientes con PRN de más de 3.800 g. En los varones hubo, asimismo, diferencia en las concentraciones de la apolipoproteína B (apo-B). Con respecto a la presión arterial, sólo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los valores de presión arterial diastólica (PAD) de los varones con PRN de quintiles extremos.

Conclusiones

Existe una relación inversa entre el PRN y el colesterol total y el c-LDL en niños y niñas. Dicha relación se aprecia también en las cifras de apo-B en los varones. Sólo encontramos influencia del PRN en la PAD de los varones.

Palabras clave:

Peso de recién nacido. Perfil lipídico. Presión arterial.

INFLUENCE OF BIRTH WEIGHT ON THE LIPID PROFILE AND BLOOD PRESSURE IN MADRID ADOLESCENTS

Objective

The aim of this study is to assess the relationship between birth weight and the lipid profile and blood pressure in adolescents.

Patients and methods

Cross sectional study. We studied seven hundred and forty adolescents aged 18 who attended four different schools located in Madrid. Birth weight (BW) data were obtained from delivery records. All subjects underwent a physical examination, including measurement of blood pressure. Plasma lipids were determined using standardised methods after ten hour fasting.

Results

Total cholesterol and cholesterol-LDL in males and females with BW < 3.000 grams were statistically greater than those from subjects with BW > 3,800 grams. Male adolescents also showed a difference in the apolipoprotein B (ApoB) levels. We only found a statistically significant difference in the diastolic blood pressure of male adolescents belonging to the extreme birth weight quintiles.

Conclusions

We found an inverse relationship between birth weight and total cholesterol and cholesterol LDL levels in males and females. This association was also noted in Apo B concentrations in male adolescents. The only influence birth weight had on blood pressure was on the diastolic blood pressure of males.

Key words:

Birth weight. Serum lipids. Blood pressure.

Correspondencia: Dra. M.^aA. Arias Álvarez.
Centro de Salud Santa Hortensia.
Santa Hortensia, 14. 28002 Madrid. España.
Correo electrónico: mariaariasalvarez@yahoo.es

Recibido en agosto de 2006.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

INTRODUCCIÓN

El escaso tamaño al nacer está relacionado con el aumento de la mortalidad en la edad adulta, tanto por enfermedades cardiovasculares¹⁻⁴, como por todas las causas^{5,6} o la muerte prematura⁵.

En numerosos estudios se ha examinado la relación entre el escaso crecimiento fetal y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en edades posteriores de la vida.

Con respecto al perfil lipídico, la revisión realizada por Owen en 2003⁷ concluyó que existía una débil relación inversa entre el peso de recién nacido y la concentración de colesterol total en todas las edades; sin embargo, algunos estudios posteriores, llevados a cabo en niños y adolescentes, no han confirmado estos resultados^{8,9}. También se ha señalado que esta relación entre el peso de recién nacido y el colesterol total presenta distintas características en función del sexo¹⁰.

En cuanto a los datos referentes al resto de parámetros del perfil lipídico, los trabajos publicados no han mostrado resultados concordantes^{8,9,11}.

En lo concerniente a la presión arterial, los estudios muestran una relación inversa entre el bajo peso de recién nacido y la presión arterial sistólica posterior^{12,13}, aunque la asociación no es muy potente¹⁴. Al igual que sucede con el colesterol total, para algunos autores^{13,15} la relación puede variar en función de la edad de los sujetos estudiados y su sexo, y sin embargo, para otros¹⁶ no existen diferencias en función del género.

Se ha señalado la conveniencia de realizar más estudios para poder dilucidar esta cuestión¹⁰.

El objetivo de este trabajo es analizar la relación existente entre el peso de recién nacido y el perfil lipídico y la presión arterial en varones y mujeres de 18 años de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 740 adolescentes sanos (325 varones y 415 mujeres), de 18 años de edad, seleccionados, de forma aleatoria, entre los pertenecientes a cuatro centros educativos de educación secundaria obligatoria y bachillerato situados en el Área II de Atención Primaria de Salud de Madrid. Se solicitó consentimiento informado a todos los participantes.

Atendiendo al peso de recién nacido (PRN) registrado en sus informes de nacimiento, se les clasificó en cinco grupos: primer quintil, los de menos de 3.000 g; segundo quintil, los de 3.000-3.320 g; tercer quintil, los de 3.321-3.600 g; cuarto quintil, los de 3.601-3.800 g, y quinto quintil, los de peso mayor de 3.800 g.

A todos ellos se les realizó una exploración física que incluía peso, talla, medida del pliegue tricípital y toma de tensión arterial y una extracción de sangre venosa tras al menos 10 h de ayuno.

La toma de la presión arterial se realizó por el procedimiento auscultatorio, en condiciones normales: tras 5 min

de reposo con el paciente sentado y el brazo a la altura del corazón. Se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio con manguito que cubría al menos los dos tercios de la longitud del brazo. Consideramos presión sistólica la cifra correspondiente al primer ruido de Korotkow y presión diastólica la del quinto ruido.

Procedimientos de laboratorio

Se determinó el colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), apolipoproteína A (apo-A), apolipoproteína B (apo-B) y triglicéridos. El CT y los triglicéridos fueron medidos mediante un método enzimático con un kit comercial (Boehringer Mannheim)¹⁶. El c-HDL se determinó en el sobrenadante obtenido tras la precipitación del colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y del c-LDL con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio¹⁷. El c-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald^{18,19}. La determinación de las apolipoproteínas se llevó a cabo por nefelometría cinética con los correspondientes anticuerpos (Array Protein System Becjam Instrument Inc.).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en un PC compatible mediante el programa comercial SPSS versión 9.0. Se compararon las medias mediante la t de Student, tras comprobar que tenían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, salvo los cocientes en que se aplicó el test de Mann-Whitney.

RESULTADOS

La distribución de los adolescentes según el género y los quintiles de PRN mostró los siguientes resultados: 68 varones y 78 mujeres pertenecían al primer quintil (PRN < 3.000 g). Al segundo quintil (PRN: 3.000-3.320 g), 60 varones y 75 mujeres. Al tercero (PRN: 3.321-3.600 g), 64 chicos y 85 chicas. Al cuarto (PRN: 3.601-3.800 g), 62 varones y 82 mujeres. Y, por último, al quinto (PRN > 3.800 g), 71 chicos y 95 chicas. Un total de 27 (15 mujeres y 12 hombres) habían tenido un PRN inferior a 2.500 g.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las medidas antropométricas actuales (peso, talla y pliegue tricípital) de los adolescentes pertenecientes a los quintiles extremos de PRN, por lo que consideramos esta muestra homogénea a este respecto.

La talla media de los varones del primer quintil era de 172,7 cm (desviación estándar [DE]: 7), y la de los del quinto quintil 173,6 cm (DE: 7). En las mujeres estos valores fueron de 163,3 cm (DE: 8) y 164,9 cm (DE: 7), respectivamente.

El peso medio de los varones fue de 67,1 kg (DE: 14) en el primer quintil y de 70,2 kg (DE: 9) en el quinto. En las mujeres fue de 54,7 kg (DE: 6) en el primero y de 58,7 kg (DE: 11) en el quinto.

TABLA 1. Perfil lipídico de las mujeres de los quintiles primero a quinto peso de recién nacido

	1.º quintil < 3.000 g		2.º quintil 3.000-3.320 g		3.º quintil 3.321-3.600 g		4.º quintil 3.601-3.800 g		5.º quintil > 3.800 g		Significación*
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Colesterol total (mg/dl)	167,05	11	163,1	13	163,8	12	161,7	11	160,5	9	p < 0,00001
Triglicéridos (mg/dl)	55,57	22	55,62	18	54,37	21	53,21	22	52,36	13	NS
c-LDL (mg/dl)	93,10	16	91,6	15	91,2	17	90,1	16	88,20	15	p = 0,03
c-HDL (mg/dl)	61,10	16	60,7	15	61,1	19	60,3	19	60	11	NS
apo-A (mg/dl)	123,2	17	123,1	18	121,8	20	120,9	17	120,3	13	NS
apo-B (mg/dl)	69,60	19	68,9	17	67,6	18	65,4	15	63,11	13	NS
CT/c-HDL	2,73	0,8	2,72	0,9	2,73	0,8	2,75	0,8	2,78	0,8	NS
c-LDL/c-HDL	1,52	0,6	1,50	0,6	1,49	0,6	1,49	0,6	1,47	0,5	NS
apo-B/apo-A	0,56	0,2	0,55	0,2	0,55	0,1	0,54	0,2	0,55	0,1	NS

*La significación es entre el 1.º y 5.º quintil.

apo-A: apolipoproteína A; apo-B: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; NS: no significativo.

TABLA 2. Perfil lipídico de los varones de los quintiles primero a quinto de peso de recién nacido

	1.º quintil < 3.000 g		2.º quintil 3.000-3.320 g		3.º quintil 3.321-3.600 g		4.º quintil 3.601-3.800 g		5.º quintil > 3.800 g		Significación*
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Colesterol total (mg/dl)	168,20	13	167,1	13	162,6	12	160,1	18	155,7	25	p < 0,00001
Triglicéridos (mg/dl)	60,80	20	59,7	21	59,8	22	58,6	20	58,18	20	NS
c-LDL (mg/dl)	99,20	12	98,7	14	97,6	15	93,4	16	90,20	17	p = 0,0005
c-HDL (mg/dl)	54,10	9	54,6	11	55,2	13	55,9	15	56	11	NS
apo-A (mg/dl)	120,4	14	120,5	18	121,1	14	121,5	16	121,4	12	NS
apo-B (mg/dl)	76,3	7	75,6	12	73,4	15	68,2	14	64,50	13	p < 0,00001
CT/c-HDL	3,11	0,8	3,06	0,7	2,94	0,8	2,86	0,8	2,78	0,9	p = 0,02
c-LDL/c-HDL	1,83	0,5	1,8	0,6	1,76	0,6	1,67	0,7	1,61	0,5	p = 0,01
apo-B/apo-A	0,63	0,2	0,62	0,2	0,60	0,2	0,56	0,2	0,53	0,1	NS

*La significación es entre el 1.º y 5.º quintil.

apo-A: apolipoproteína A; apo-B: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; NS: no significativo.

El pliegue tricípital medio de los varones del primer quintil fue de 11,5 mm (DE: 4) y de los del quinto de 11,2 mm (DE: 5). En las mujeres, el pliegue medio en el primer quintil fue de 18,5 mm (DE: 4) y en el quinto de 17,9 mm (DE: 7).

Los datos correspondientes al perfil lipídico de las mujeres según los quintiles de PRN se exponen en la tabla 1. Solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el primer y quinto quintil en el CT (167,05 mg/dl en el primer quintil y 160,5 mg/dl en el quinto, p < 0,00001) y en el c-LDL (93,1 mg/dl en el primer quintil y 88,2 mg/dl en el quinto, p = 0,03).

Los varones también mostraron una relación inversa entre el PRN y los valores de colesterol total (168,2 mg/dl en el primer quintil, el de menor PRN, y 155,7 mg/dl en el quinto, el de PRN > 3.800 g; p < 0,00001) y de c-LDL (99,2 mg/dl en el primer quintil y 90,2 mg/dl en el quinto, p = 0,0005) y presentaron, además, diferencias estadís-

ticamente significativas en las cifras de apolipoproteína B (76,3 mg/dl en el primer quintil y 64,5 mg/dl en el quinto, p < 0,00001) y en los cocientes CT/HDL y LDL/HDL (tabla 2).

En lo que respecta a la presión arterial, solamente hallamos relación con el PRN en el caso de la presión arterial diastólica de los varones entre los quintiles extremos, que fue significativamente mayor en los de peso inferior a 3.000 g (tabla 3).

En la tabla 4 se muestran los coeficientes de correlación lineal encontrados. Aplicados los cálculos de regresión lineal, obtuvimos que por cada incremento de 1 kg de PRN, la presión arterial diastólica (PAD) disminuía 3,310 mmHg, el CT disminuía en 5,304 mg/dl, el c-LDL disminuía en 4,782 mg/dl, la apo-B descendía en 5,06 mg/dl y el c-HDL se incrementaba en 3,72 mg/dl.

La tabla 5 recoge los valores del perfil lipídico y de la tensión arterial de los que habían tenido un PRN inferior

TABLA 3. Presiones arteriales sistólica y diastólica en los pacientes de los quintiles primero a quinto de peso de recién nacido

	1.º quintil < 3.000 g		2.º quintil 3.000-3.320 g		3.º quintil 3.321-3.600 g		4.º quintil 3.601-3.800 g		5.º quintil > 3.800 g		Significación*
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
PAS (mmHg)											
Hombres	126,09	11	126,4	11	125,8	12	125,2	13	125	9	NS
Mujeres	117,05	14	117,1	12	116	10	115,8	10	116,1	9	NS
PAD (mmHg)											
Hombres	70,8	7	70,2	8	68,6	9	65,4	10	63,9	8	p < 0,00001
Mujeres	69,3	7	69,4	8	68,9	9	69,1	8	69	5	NS

*La significación es entre el 1.º y 5.º quintil.

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; DE: desviación estándar; NS: no significativo.

TABLA 4. Coeficientes de correlación entre el peso de recién nacido y las variables observadas en toda la población estudiada

Variables	r	P
PAS	-0,070	NS
PAD	-0,113	p < 0,05
CT	-0,218	p < 0,01
c-HDL	0,235	p < 0,01
c-LDL	-0,316	p < 0,001
apo-A	0,078	NS
apo-B	-0,191	p < 0,01

apo-A: apolipoproteína A; apo-B: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

a 2.500 g, separados por sexo. En ella se observa la misma tendencia que en análisis por quintiles, pero no se han realizado comparaciones estadísticas dado el reducido tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una relación inversa entre el PRN y los valores de CT, c-LDL y apo-B en varones de 18 años de edad. En las mujeres, la relación sólo fue estadísticamente significativa con respecto al CT y el c-LDL.

La relación entre el peso de recién nacido y el perfil lipídico ha sido muy analizada en la literatura científica. El

metaanálisis realizado por Owen et al en 2003⁷ concluyó que existe una débil asociación inversa entre el PRN y las cifras de colesterol total en todas las edades y en ambos sexos. Sin embargo, estas afirmaciones no han sido confirmadas completamente desde entonces.

Con respecto a la edad, aunque estudios posteriores a 2003, llevados a cabo en adultos, han encontrado igual relación²⁰⁻²², algunos trabajos recientes en niños, como el de Daly et al⁸ en sujetos de 11 a 13 años y el de Kaneshi et al⁹ en niños de 7 a 12 años, no la han constatado.

En lo que se refiere al género, Skidmore et al²⁰ y Davies et al²³ refieren diferencias en la relación del PRN y a concentraciones de colesterol total entre ambos sexos, resultados que concuerdan con los de un reciente metaanálisis¹⁰. Para Skidmore et al²⁰ en los varones existe una constante relación inversa entre el peso de recién nacido y el colesterol total, mientras que en las mujeres esta relación sólo se hace evidente tras la menopausia. En el trabajo de Davies et al²³ los varones vuelven a presentar esta relación, pero las mujeres no la presentan a ninguna edad. Este diferente comportamiento podría tener su explicación en el distinto patrón de crecimiento fetal que presentan varones y mujeres^{24,25}. Los fetos masculinos presentan un crecimiento medio más rápido que los femeninos, y son, por ello, más vulnerables a cualquier alteración nutricional que pudiera producirse en el ambiente intrauterino. Asumiendo que este déficit nutricional sea la causa subya-

TABLA 5. Valores de perfil lipídico y de presión arterial en los que tuvieron un peso de recién nacido inferior a 2.500 g según sexo

	CT	TG	c-LDL	c-HDL	apo-A	apo-B	CT/c-HDL	c-LDL/c-HDL	Apo B/A	PAS	PAD
Hombres											
Media	169,1	60,5	100,6	54	120,6	77,8	3,13	1,86	0,64	126,3	71,1
DE	13	18	12	10	13	8	0,8	0,7	0,2	11	8
Mujeres											
Media	168,1	56,3	94,2	60,9	122,6	70,1	2,76	1,54	0,57	118	70
DE	12	18	16	12	15	15	0,9	0,6	0,2	12	8

apo-A: apolipoproteína A; apo-B: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

cente a las alteraciones del perfil lipídico en la vida posnatal, dichas alteraciones serán más frecuentes en los varones, que son los que se afectan antes.

La relación inversa entre el PRN y el resto de parámetros del perfil lipídico ha mostrado resultados no concluyentes en estudios previos. Con respecto a las concentraciones de apo-B, la relación que hallamos en nuestro estudio es similar a la comunicada previamente por otros autores^{11,26} pero discordante con otros trabajos⁹.

En las concentraciones de triglicéridos, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los quintiles extremos de ningún sexo, lo que difiere de datos previamente publicados^{27,28} pero concuerda con otros²⁶.

Con respecto al c-HDL, algunos investigadores no han encontrado ninguna asociación con el PRN^{8,20,22,26}. Sin embargo, para otros^{9,27} sí existe dicha relación, aunque sea una asociación débil, evidente sólo tras ajustar al índice de masa corporal⁹.

Al igual que Barker et al²⁶, en nuestro estudio no encontramos relación entre el PRN y los valores de apo-A1. Sin embargo, otros autores^{11,29} han demostrado que se dan concentraciones inferiores de A1 cuanto menor es el PRN y Antal et al³⁰ halla valores algo superiores de A1 en adolescentes que nacieron con bajo peso.

Por lo que se refiere a la relación entre el PRN y la presión arterial, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PAD de los varones con PRN de quintiles extremos. Las cifras de presión arterial sistólica (PAS) fueron similares en todos los grupos, al igual que los valores de PAD de las niñas.

Estos datos sobre la presión arterial difieren de la literatura científica general. La mayoría de los trabajos publicados señalan una relación inversa entre el PRN y la PAS en todas las edades, aunque de intensidad leve durante la adolescencia^{12,31}. No obstante, para otros autores se produce una "amplificación" de esta relación con el paso del tiempo^{32,33}, que podría explicarse en función de que el PRN induce, además, a una mayor variabilidad de la presión arterial³⁴. Asimismo, se ha indicado que un acelerado crecimiento posnatal también puede contribuir a que los niños con bajo PRN desarrollen mayores cifras de presión arterial posteriormente^{12,35,36}.

La relación del PRN con la PAD es menos constante en los estudios publicados, algunos autores hallan una relación inversa clara³³ y para otros es débil, no existe o depende de los grupos etarios o de género³⁶⁻³⁸.

En la revisión realizada en 2002 por Huxley et al¹⁴ sobre los trabajos publicados con respecto a la relación entre el PRN y la presión arterial, se sugiere que dicha relación podría no ser muy relevante, una vez se corrigen los factores de confusión.

La evidencia científica actual indica la existencia de una asociación entre el PRN y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en edades posteriores de la vida no bien comprendida hasta el momento. Dicha relación pa-

rece tener menos fuerza que la de otros factores, como el índice de masa corporal^{18,39}, la altura⁴⁰, los patrones de crecimiento posnatal^{12,23,41,42} o la alimentación^{43,44}.

Varias han sido las teorías que intentan explicar esta relación. Por un lado Barker et al²⁶ proponen que la relación es el resultado de mecanismos adaptativos a un ambiente intrauterino desfavorable^{11,45,46}. Otros han propuesto la influencia de mecanismos genéticos^{11,47}. Incluso el desarrollo de cada factor de riesgo determinado podría responder a cada una de las dos posibilidades⁴⁸.

Los fenómenos de malnutrición intrauterina podrían alterar el crecimiento hepático, lo que conduciría a una alteración del metabolismo de las LDL o de sus receptores²⁶. En este contexto se ha propuesto²⁶ que la circunferencia abdominal podría reflejar una asociación más fuerte. Sin embargo, se ha visto que el PRN se correlaciona bien con la circunferencia abdominal y no se ha demostrado que otros indicadores de crecimiento intrauterino como la talla de recién nacido o el índice ponderal al nacer, sean mejores que el peso de recién nacido⁷. Un ambiente intrauterino desfavorable explicaría además las diferencias sexuales encontradas en la relación con el colesterol total.

La asociación entre el PRN y la presión arterial también puede explicarse con un ambiente intrauterino desfavorable. La elevación de la presión arterial sería un mecanismo compensatorio para aumentar el riego placentario en situaciones de malnutrición⁴⁵, o bien es secundaria a alteraciones del sistema circulatorio producidas por los factores intrauterinos nocivos⁴⁹. Además, se ha relacionado la presión arterial en los adolescentes con el tipo de dieta materna durante el embarazo⁵⁰. Se han comunicado algunos mecanismos patogénicos que pueden explicar a la relación: por ejemplo, han sido comunicadas alteraciones en la secreción del cortisol en los niños con bajo PRN⁵¹ y un incremento de su actividad selectiva en determinados tejidos⁵²; se ha demostrado que los niños con menor PRN tienen menor tasa de excreción de sodio que los de mayor PRN⁵³. Por último, se ha propuesto que, en los niños con bajo PRN, el número de nefronas presentes al nacer es menor de lo normal, lo que les produce glomeruloesclerosis. Este hecho, unido al déficit paulatino que se produce al envejecer, explicaría la elevación de la presión arterial⁵⁴.

En conclusión, en nuestro estudio hemos encontrado una relación inversa a los 18 años, entre el PRN y las concentraciones de colesterol total y c-LDL en niños y niñas y entre el PRN y la apo-B en los varones. Sólo encontramos influencia del PRN en la PAD en varones. Consideramos necesarios estudios epidemiológicos más detallados para completar el estudio de estas relaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2:577-80.

2. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307:1519-24.
3. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Davey Smith G. Birthweight, body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*. 1996;348:1478-80.
4. Leon DA, Lithell HO, Vagerö D, Koupilová I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: Cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-1929. *BMJ*. 1998;317:241-5.
5. Kajantie E, Osmond C, Barker DJP, Forsén T, Phillips DIW, Eriksson JG. Size at birth as a predictor of mortality in adulthood: A follow-up of 350000 person-years. *Int J Epidemiol* 2005;34:655-63.
6. Nybo Andersen AM, Osler M. Birth dimensions, parental mortality, and mortality in early adult age: A cohort study of Danish men born in 1953. *Int. J Epidemiol*. 2004;33:92-9.
7. Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: A study in adolescents and systematic review. *Pediatrics*. 2003;111:1081-9.
8. Daly B, Scragg R, Schaaf D, Metcalf P. Low birth weight and cardiovascular risk factors in Auckland adolescents: A retrospective cohort study. *N Z Med J*. 2005;118:U1612.
9. Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Birthweight and risk factors for cardiovascular diseases in Japanese schoolchildren. *Pediatr Int*. 2007;49:138-43.
10. Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, et al. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol. A meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2006;16:19-25.
11. Ijzerman RG, Stehouwer CDA, Van Weissenbruch MM, De Geus EJ, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the association between birth weight and low-density lipoprotein cholesterol and possible intrauterine factors influencing the association between birth weight and high-density lipoprotein cholesterol: Analysis in twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5479-84.
12. Huxley R, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000;18:815-31.
13. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, Andersen PK, Baker JL, Bengtsson C, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: Meta-regression analysis of sex- and age- specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166:634-45. Epub 2007 Apr 23.
14. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360:659-65.
15. O'Sullivan J, Wright C, Pearce MS, Parker L. The influence of age and gender in the relationship between birth weight and blood pressure in childhood: A study using 24-hour and casual blood pressure. *Eur J Pediatr*. 2002;161:423-7.
16. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Is there a sex difference in the association between birth weight and systolic blood pressure in later life? Findings from a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1100-04.
17. Siedel J, Schlumberger H, Kose S, Ziegenhohn J, Wahlefeld AW. Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1981;19:838-9.
18. Assman G, Schiewer H, Schnitz G, Haegle D. Quantification of high density lipoprotein cholesterol by precipitation with phosphotungstic acid-Mg-Cl₂. *Clin Chem*. 1983;29:2026-30.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of C-LDL in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-507.
20. Skidmore PM, Hardy RJ, Kuh DJ, Langenberg C, Wadsworth ME. Birth weight and lipids in a national birth cohort study. *Arterioscler Thromb*. 2004;24:588-94.
21. Tuya C, Mutch WJ, Haggarty P, Campbell DM, Cumming A, Kelly K, et al. The influence of birth weight and genetic factors on lipid levels: A study in adult twins. *Br J Nutr*. 2006;95:504-10.
22. Skidmore PM, Cassidy A, Swaminathan R, Falchi M, Spector TD, McGregor AJ. Intrauterine, environmental and genetic influences in the relationships between birth weight and lipids in a female twin cohort. *Arterioscler Thromb*. 2006;26:2373-9.
23. Davies AA, Davey Smith G, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: Findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation*. 2004;110:1258-62.
24. Lampl M, Jeanty P. Timing is everything: A reconsideration of fetal growth velocity patterns identifies the importance of individual and sex differences. *Am J Human Biology*. 2003;15:667-80.
25. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001;30:15-23.
26. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ*. 1993;307:1524-7.
27. Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ*. 1995;310:428-32.
28. Donker GA, Labarthe DR, Harrist RB, Selwyn BJ, Srinivasan SR, Wattigney W, et al. Low birth weight and serum lipid concentrations at age 7-11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol*. 1997;145:398-407.
29. Morlese JF, Jahoor F, Forrester TE. Plasma apolipoprotein A1 and birthweight. *Lancet*. 1997;350:1823-4.
30. Antal M, Agfalvi R, Nagy K, Szepevolgyi J, Banto E, Regoly-Merei A, et al. Lipid status in adolescents born with low birth weight. *Z Ernahrungswiss*. 1998;37: Suppl 1:131-3.
31. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 1996;14:935-41.
32. Moore VM, Cockington RA, Ryan P, Robinson JS. The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood. *J Hypertens*. 1999;17:883-8.
33. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: Cross sectional and longitudinal relations in childhood. *BMJ*. 1995;311:773-6.
34. Lurbe E, Torro I, Rodríguez C, Álvarez V, Redón J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension*. 2001;38:389-93.
35. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure. A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*. 2002;105:1088-92.
36. Nilsson PM, Ostergren PO, Nyberg P, Soderstrom M, Allebeck P. Low birth weight is associated with elevated systolic blood pressure in adolescence: A prospective study of a birth cohort of 149,378 Swedish boys. *J Hypertens*. 1997;15:1627-31.
37. Donker GA, Labarthe DR, Harrist RB, Selwyn BJ, Wattigney W, Berenson GS. Low birth weight and blood pressure at age 7-11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol*. 1997;145:387-97.

38. Laor A, Stevenson DK, Shemer J, Gale R, Seidman DS. Size at birth, maternal nutritional status in pregnancy, and blood pressure at age 17: Population based analysis. *BMJ*. 1997;315:449-53.
39. Cowin I, Emmet P. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:330-9.
40. Forrester TE, Wilks RJ, Bennett FI, Simeon D, Osmond C, Allen M, et al. Fetal growth and cardiovascular risk factors in Jamaican schoolchildren. *BMJ*. 1996;312:156-60.
41. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12 year old children born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2000;48:623-8.
42. Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol*. 2001;153:783-9.
43. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease: The hypothesis revisited. *BMJ*. 1999;319:245-9.
44. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elías-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: Is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007;115:213-20.
45. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989;298:564-7.
46. Spencer JA, Chang TC, Crook D, Proudler A, Felton CV, Robson SC, et al. Third trimester fetal growth and measures of carbohydrate and lipid metabolism in umbilical venous blood at term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76:F21-5.
47. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: An alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999;353:1789-92.
48. Izjerma RG, Boomsma DI, Stehouwer CD. Intrauterine environmental and genetic influences on the association between birthweight and cardiovascular risk factors: Studies in twins as a means of testing the fetal origins hypothesis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19 Suppl 1:10-4.
49. Whincup PH, Cook DG, Papacosta O. Do maternal intrauterine factors influence blood pressure in childhood? *Arch Dis Child*. 1992;67:1423-9.
50. Adair LS, Kuzawa CW, Borja J. Maternal energy stores and diet composition during pregnancy program adolescent blood pressure. *Circulation*. 2001;104:1034-9.
51. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:245-50.
52. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB. The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta hydroxysteroid dehydrogenase: Potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology*. 2001;142:2841-53.
53. Lurbe E, Redon T, Tacons J, Torró I, Álvarez V. Current and birth weight exert independent influences on nocturnal pressure natriuresis relationships in normotensive children. *Hypertension*. 1998;31:546-51.
54. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hipertensión and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:171-5.