

Dislipidemia

Helena Ferreira Mansilha¹

RESUMO

Os pediatras têm vindo a tornar-se cada vez mais conscientes da necessidade de prevenir, rastrear, diagnosticar e tratar a dislipidemia na infância e adolescência. De facto, evidência científica significativa sustenta o conceito de que antecedentes determinantes de doença cardíaca no adulto podem ser identificados em idade pediátrica, e estudos prospectivos têm relacionado a presença de factores de risco cardiovascular nesta idade com o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas prematuras.

A dislipidemia raramente tem consequências adversas para a saúde na infância, mas os seus efeitos a longo prazo, tais como eventos clínicos cardiovasculares que se encontram entre as principais causas de morbilidade e mortalidades dos países industrializados, realçam o interesse do rastreio de anomalias lipídicas nas crianças.

O objectivo desta revisão será analisar a recente evidência científica da associação das anomalias lipídicas com a arteriosclerose precoce, do impacto da obesidade de contornos epidémicos e outras patologias nos lípidos na infância, relações essas que poderão colocar as crianças e os adolescentes em risco acrescido para aterosclerose acelerada. De facto, o processo patofisiológico subjacente às lesões ateroscleróticas é complexo e resulta da interacção entre as lipoproteínas circulantes, mediadores inflamatórios, e uma variedade de células, que conduz à acumulação de partículas de lipoproteínas de colesterol de baixa densidade sob a camada endotelial arterial.

É também revisto os aspectos clinicamente relevantes das vias metabólicas das lipoproteínas, no sentido de reconhecer e classificar os tipos mais importantes de dislipidemia, nomeadamente a hipercolesterolemia familiar.

Embora a principal prevenção na infância do desenvolvimento dos factores de risco da doença cardiovascular prematura permaneça assente nas recomendações sobre o estilo de vida, um subgrupo de crianças pode necessitar de terapêutica para baixar os lípidos, antes da vida adulta. Assim, são apresentadas recomendações de orientação da decisão relativa à selecção de doentes de alto risco para aterosclerose acelerada, que possam necessitar de abordagem farmacológica das suas alterações lipídicas.

Portanto, esta revisão sumariza a evidência actual sobre o impacto directo da dislipidemia no desenvolvimento do processo aterosclerótico facultando estratégias potenciais de prevenção e tratamento durante a infância e a adolescência.

Palavras-chave: dislipidemia; pediatria; colesterol; farmacoterapia; rastreio

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 202-207

DISLIPIDEMIAS E PROCESSO ATEROSCLERÓTICO

As dislipidémias ou dislipoproteinemias são alterações das concentrações das lipoproteínas sendo estas, macromoléculas transportadoras do colesterol e triglicéridos (TG) em meio aquoso, ou seja, no plasma. Estes desvios podem ser devidos a erros inatos do metabolismo, e portanto, dislipidémias primárias,

ou estarem na dependência de outros factores ou patologias e serem dislipidémias secundárias.

De facto, as dislipidémias têm vindo a apresentar uma prevalência crescente em idade pediátrica, possivelmente devido ao incremento da obesidade e síndrome metabólica neste grupo etário, que parece ter um elevado *tracking* na idade adulta. Estas patologias poderão estar na base da emergência da doença cardiovascular (DCV) prematura que parece assumir contornos epidémicos devido ao desenvolvimento acelerado do processo aterosclerótico¹.

A parede arterial quando banhada cronicamente por teores excessivos de colesterol, este é sequestrado pelos macrófagos, formando as *foam cells*, que por sua vez se vão acumulando no interior da camada íntima da artéria, constituindo a estria lipídica. Em resposta a esta acumulação com a idade, processos inflamatórios e imunológicos fazem migrar e proliferar as células musculares lisas para as camadas íntima e média da parede arterial de que resulta a placa fibrosa. Quando estas placas se encontram em estádios avançados e complicados, são vulneráveis à ruptura, que faz despoletar uma cascata de eventos que resultam na formação de trombo e oclusão do vaso, que leva à ocorrência de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio⁽¹⁾.

A aterosclerose tem início muito precoce na vida e é um processo progressivo, evolutivo. Trabalhos têm sido publicados nesse sentido, atestando lesões ateroscleróticas postmortem em fetos de mães hipercolesterolémicas⁽²⁾, e defendendo que a exposição passiva *in utero* a ambiente hiperlipidémico pode programar para aterosclerose acelerada na infância⁽³⁾.

¹ Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria do Hospital Maria Pia - CHP

Estudos baseados em autópsias, como o PDAY (Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth) e o Bogalusa Heart Study têm demonstrado que o processo aterosclerótico já existe em idade pediátrica^(4,5).

Mais recentemente, novos métodos não invasivos de imagem têm permitido o estudo do desenvolvimento da aterosclerose, tornando cada vez mais claro que o teor elevado de colesterol em idade pediátrica parece estar associado a risco aumentado de aterosclerose e DCV na vida adulta (Muscatine Study)⁽⁶⁾.

Esses métodos são: a avaliação da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) e a medição da espessura íntima/média carotídea (cIMT), ambos métodos ecográficos, o estudo da calcificação coronária por tomografia computadorizada de feixe de electrões (EBCT) e a MRI multimodal que permite a quantificação da composição da placa.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas são complexos macromoleculares que transportam os lípidos no sangue, basicamente compostos por uma “membrana” de fosfolípidos, colesterol não esterificado e apolipoproteínas e um “core” de triglicerídeos e ésteres de colesterol. Diferem entre si pela sua densidade, mobilidade electroforética e composição. O metabolismo das lipoproteínas cursará em três vias:

A via exógena: os triglicerídeos da dieta são digeridos no intestino a ácidos gordos e monoglicerídeos, que após absorvidos são resintetizados a triglicerídeos, que juntamente com o colesterol, o colesterol esterificado, os fosfolípidos, as vitaminas lipossolúveis e apolipoproteínas vão constituir os quilomicra. Estes são transportados pelos linfáticos para a circulação onde são clivados pela lipoproteína lipase endotelial (LPL), fornecendo triglicerídeos para o músculo e tecido adiposo. De notar, que o tipo de gordura da dieta pode modular o *clearance* dos quilomicra. Assim, o consumo de ácidos gordos insaturados ($\omega 3$ e $\omega 6$) produz quilomicra maiores que são mais eficazmente hidrolizados pela LPL, podendo

reduzir significativamente o seu teor pós-prandial⁽⁷⁾.

A via endógena: transporta os triglicerídeos e ésteres de colesterol, sintetizados pelo fígado para os tecidos periféricos. De facto, as VLDL (very-low-density lipoproteins), ricas em triglicerídeos e sintetizadas pelo fígado são clivadas pela LPL, formando as IDL (intermediate-density lipoproteins) e estas são clivadas no fígado pela lipase hepática (HL), sendo convertidas em LDL (low-density lipoproteins) que são novamente captadas pelo fígado ou tecidos periféricos através do receptor de LDL. O principal regulador da síntese deste receptor, e portanto da remoção de LDL do plasma, é o *pool* intracelular de colesterol, sendo esta regulação importante na aterogenicidade.

O transporte reverso: o colesterol em excesso dos tecidos periféricos é incorporado nas HDL (high-density lipoproteins), sendo esterificado pela LCAT (lecitina-colesterol-acil-transferase), que são captadas pelo fígado tendo assim um forte efeito protector contra a deposição vascular do colesterol e por conseguinte no desenvolvimento da aterosclerose (Figura 1).

CLASSIFICAÇÃO DAS DISLIPIDÉMIAS

Embora existam várias classificações de dislipidémias como a de Fredrickson (1967), Arden (1991), Chapman (1994), Polonsky (1994), cuja sistematização se baseia em padrões fenotípicos de ordem prática, sem preocupação sobre a etiologia ou patofisiologia, actualmente parece mais útil as classificações das dislipidémias em primárias e secundárias, e as primeiras em monogénicas ou poligénicas e de acordo com as vias metabólicas afectadas (Tabelas 1 e 2).

Hipercolesterolemia Familiar (forma heterozigótica) – é uma das mais frequentes doenças hereditárias monogénicas, autossómica dominante (1:500 caucasianos). É devida a uma redução ou anomalia dos receptores de LDL, ou anomalia da Apo B₁₀₀, o que compromete a captação de LDL da circulação, elevando os seus níveis plasmáticos para 2-3 vezes o normal. Está associado habitualmente a história familiar de hipercolesterolemia, de DCV prematura e/ou a presença de xantomas ou xantelasmas, nesses membros da família. O estudo molecular pode confirmar o diagnóstico clínico.

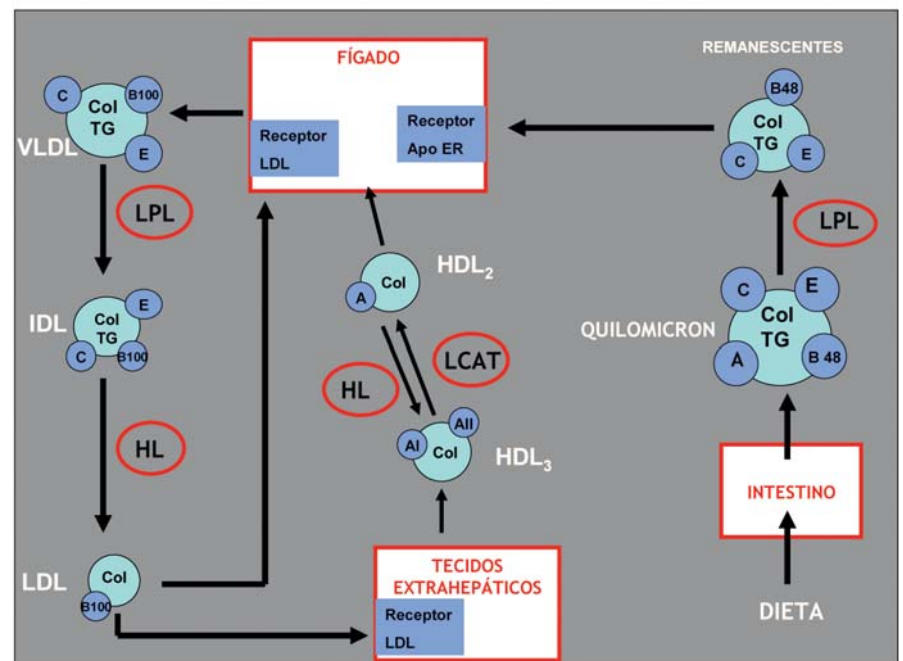


Figura 1 – Metabolismo das lipoproteínas

Tabela 1 - Dislipidémias primárias

| | |
|---|--|
| Alteração da via exógena | Défice LPL, Déficit Apo C-II |
| Alteração da via endógena | Hipertrigliceridemia familiar, Hiperlipidémia familiar combinada, Hipercolesterolemia familiar |
| Alteração da via exógena e endógena | Disbetalipoproteinémia, Déficit Lipase hepática, Abetalipoproteinémia |
| Alteração da via do transporte reverso | Hipoalfalipoproteinémia familiar, mutações Apo A-I, Doença Tangier, Déficit LCAT |

LPL: Lipoproteína Lipase; Apo C-II: Apolipoproteína C-II; Apo A-I: Apolipoproteína A-I; LCAT: Lecitina colesterol aciltransferase

Tabela 2 - Dislipidémias secundárias

| | |
|--------------------|--|
| Metabólicas | Obesidade/sobrepeso, Doença Gaucher, Doença armazenamento glicogénio, Niemann-Pick, Tay-Sachs |
| Endócrinas | Diabetes Mellitus, hipotireoidismo, hipopituitarismo |
| Hepáticas | Colestase |
| Renal | Síndrome nefrótico, SHU, transplante |
| Drogas | androgénios, glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus, L- asparaginase, retonoides, contraceptivos orais |
| Outras | gravidez, anorexia nervosa, Síndrome Klinefelter, hipercalemia idiopática, SIDA, LED, transplante cardíaco |

SHU: síndrome hemolítico-urémico; SIDA: síndrome de imunodeficiência adquirida; LED: lúpus eritematoso sistémico

A forma homocigótica é rara mas muito mais grave, cursando com valores de LDL 4-5 vezes o normal, devido à ausência ou quase de receptores LDL. Doença cardiovascular, xantomas, xantelasmas, arco corneano ocorrem habitualmente na primeira década de vida, sobrevivendo a morte antes dos 20 anos, se não tratada agressivamente.

Forma Poligénica de Hipercolesterolemia – é muito frequente, caracteriza-se por elevações moderadas de LDL, sendo devida a uma hereditariedade poligénica reforçada por erros alimentares, sedentarismo, sobrepeso, entre outros factores. É uma entidade com marcado *tracking* (persistência) e *clustering* (associação de factores de risco), na vida adulta.

Hipertrigliceridemia familiar – pode estar na dependência de hereditariedade dominante ou poligénica, cursando com elevações de VLDL e triglicéridos.

RASTREIO E AVALIAÇÃO CLÍNICA-LABORATORIAL

Em 1992, o National Cholesterol Education Program (NCEP) da Academia Americana de Pediatria (AAP) ⁽⁸⁾ recomendou o rastreio selectivo de crianças com factores de risco para aterosclerose, após os 2 anos de idade, incluindo crianças com história familiar de doença cardiovascular prematura (pais ou avós com menos de 55 anos) ou pais com hipercolesterolemia. No entanto, este painel subestimou largamente a população alvo a rastrear, uma vez que aos 25% propostos, estudos populacionais apontaram para que cerca de 36-46% de população pediátrica deveria ser sujeita a rastreio para detecção de hipercolesterolemia⁽⁹⁾.

Os rastreios populacionais contemplam outras dificuldades relativamente à sua sensibilidade e especificidade, como *cut point's* diferentes para raça, sexo e

estadio pubertário bem como a existência de variações intraindividuais, que torna necessárias repetições.

Embora alguns autores defendam o rastreio universal, as recomendações actuais para rastreio de hipercolesterolemia em idade pediátrica serão história familiar positiva de hipercolesterolemia e/ou doença cardiovascular prematura, história familiar desconhecida (crianças adoptadas), e/ou presença de condições associadas de risco, nomeadamente obesidade, diabetes, hipertensão arterial bem como nos fumadores, sempre depois dos 2 anos, quando os níveis de colesterol deverão estar estabilizados.

O programa de rastreio ideal deveria identificar crianças e adolescentes portadores de um processo aterosclerótico progressivo de maior risco para doença cardiovascular na vida adulta; no entanto, actualmente, não estão dispo-

níveis ainda instrumentos não invasivos aplicáveis na prática clínica para avaliação da progressão desse processo, portanto o teor de colesterol continua a ser o marcador desse risco. Scores de risco têm sido usados nos adultos⁽¹⁰⁾, e embora em idade pediátrica não existam, o somatório de factores pró-aterogénicos (clustering) pode ser útil no rastreio e recomendações terapêuticas. De facto, a história familiar dará indicações sobre a predisposição genética, e factores ambientais e outros concomitantes que poderão aumentar o risco, nomeadamente hipertensão arterial, insulino-resistência, diabetes mellitus, sobrepeso/obesidade, tabaco (mesmo passivo), sedentarismo, anticoncepcionais orais, homocistinúria (heterozigotia).

A avaliação e abordagem de uma criança ou adolescente com dislipidemia deve passar pela colheita de uma história clínica cuidada, não esquecendo os antecedentes familiares e pessoais de eventos cardio e cerebrovasculares prematuros, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial, bem como a descrição do esquema alimentar, avaliação da actividade física, indagação de hábitos alcoólicos e tabágicos, e uso de fármacos. O exame objectivo deve contemplar peso e altura (índice de massa corporal), perímetro abdominal (indicador de obesidade abdominal), e eventualmente perímetro braquial e medição das pregas cutâneas, com vista à avaliação da composição corporal. A avaliação das tensões arteriais e a pesquisa de xantomas, xantelasmas e arco corneano, não devem ser esquecidas. Analiticamente, o doseamento do colesterol total, e das suas fracções LDL e HDL, bem como o doseamento dos triglicérides são importantes, assim como a glicemia, HgA1C, enzimas hepáticas, creatinina e função tiroidea. Outros exames poderão ser úteis caso a caso tais como, Apo A1, ApoB100, Lp(a), homocistina, estudo molecular.

Os valores de corte habitualmente usados em idade pediátrica são os de NCEP⁽⁸⁾ ou do Lipid Research Clinics⁽¹¹⁾. Outros valores recentes têm vindo a ser publicados colhidos em populações de adolescentes dos USA⁽¹²⁾.

ABORDAGEM CLÍNICA DAS DISLIPIDEMIAS EM IDADE PEDIÁTRICA

Dieta

A correcção do estilo de vida (dieta e exercício físico) é sem dúvida indicação de primeira linha.

De facto, a AAP em 1998⁽¹³⁾ recomendava, após os 2 anos de idade, a instituição de uma dieta *Step-one* que consistia em que os lípidos constituíssem não mais de 30% da carga calórica total, em que < 10% corresponderia a gordura saturada e o aporte de colesterol da dieta seria inferior a 300mg/dia. Se não eficaz, o passo seguinte seria a dieta *Step-two* em que a gordura saturada baixaria para <7% e o aporte de colesterol para <200 mg/dia. Em 2008, a AAP⁽¹⁴⁾ pondera o uso de leite com gordura reduzida nas crianças em risco a partir do ano de idade, tendo em conta o estudo Turku Infant Study (STRIP)⁽¹⁵⁾. Também recomenda à partida uma dieta *Step-two*, bem como um limite ao consumo de gordura trans (<1%) e encoraja o consumo de fibra (aporte igual à idade da criança + 5g/dia, até 20g/dia), com base no DISC Study⁽¹⁶⁾. The American Heart Association recentemente publicou recomendações dietéticas que foram subscritas pela AAP em que crianças e adolescentes são aconselhadas a cumprirem um aporte calórico equilibrado para manter o peso adequado e incentiva o consumo de frutos, vegetais, peixe, cereais integrais e laticíneos com teor reduzido em gordura. Desincentiva o consumo de bebidas e comidas açúcaradas, bem como a adição de sal⁽¹⁷⁾.

Outras Medidas não Farmacológicas

Os esteróis e estanois vegetais têm sido adicionados a um sem número de produtos (iogurtes, margarinas, sumos) com o objectivo de diminuir a absorção do colesterol da dieta, cuja eficácia tem sido referida entre 5-10% de redução dos teores de LDL, com efeitos adversos mínimos, embora haja o receio do comprometimento da absorção de vitaminas lipossolúveis⁽¹⁸⁾.

O exercício físico deve fazer parte da prevenção da DCV em idade pediátri-

ca. Parece melhorar o perfil lipídico, afectando primariamente os níveis de HDL e TG, e possivelmente também os níveis de LDL (5-30% variância)^(19,20).

Farmacoterapia

Pode ser ponderada a partir dos 8-10 anos, após de 6-12 meses de dieta adequada e segundo os critérios explanados no Quadro 1⁽¹⁴⁾.

Está indicado tratamento mais agressivo do LDL-C elevado em crianças e adolescentes (>10 anos) com diabetes mellitus, nefropatia, cardiopatia congénita, ou doença vascular do colagénio e as sobreviventes de cancro (Quadro 2)⁽¹⁴⁾.

As resinas queladoras de ácidos biliares (*colestiramina, colestipol*) foram as únicas permitidas pela NCEP nos últimos anos, com taxas de eficácia de 10-20% na redução dos teores de LDL. Previnem a recaptação enterohepática do colesterol, removendo-o do pool total e portanto activando a regulação positiva da síntese dos receptores LDL, com maior *clearance* deste da circulação. Queixas gastrointestinais frequentes e o fraco sabor comprometem a *compliance*, e portanto a sua eficácia é limitada. O *colesevelam*, de nova geração parece ser melhor tolerado¹⁴.

Os inibidores da HMG CoA redutase (*Estatinas – simva, prava, atorva, lova, fluva, rosuvastatina*), actualmente a terapia de eleição em idade pediátrica, inibem a síntese endógena de colesterol, levando a um maior *clearance* de LDL da circulação (reduções da ordem dos 25-50%). Têm como efeitos laterais mais frequentes a elevação das enzimas hepáticas e da CPK (creatina fosfocinase), e efeitos teratogénicos, estando contraindicadas na gravidez (necessária contracepção eficaz). Deve ser iniciada com a dose mais baixa, em toma única diária ao deitar, sendo as interacções medicamentosas frequentes: com a ciclosporina, o ácido fibrótico, a eritromicina, os antifúngicos azole, e os antiretrovirais. Será importante monitorizar o crescimento, a composição corporal e a maturação sexual. Estudos parecem atestar a sua eficácia e segurança^(21,22,23).

A pravastatina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos USA para ser usada em crianças após os 8 anos, independentemente do estágio pubertário, para o tratamento da hipercolesterolemia familiar.

Ensaio clínico recente parece apontar no sentido de que o tratamento com estatinas parece fazer regredir o processo aterosclerótico, demonstrando melhoria da função endotelial e regressão da IMT carotídea^(23,24,25).

O ácido nicotínico (*niacina*) é raramente usado na pediatria, devido à fraca tolerância e efeitos secundários frequentes e graves, nomeadamente intolerância à glicose, miopatia, hiperuricemia e insuficiência hepática grave. No entanto, é o único que baixa a Lp(a) mas também baixa os níveis de LDL e TG e eleva os níveis de HDL, através da redução da síntese hepática e libertação de VLDL.

Os derivados do ácido fibríco (**fibratos**) (*gemfibrozil, fenofibrato*) elevam o teor de HDL e baixam os TG, por mecanismo complexo. Estão indicados em crianças com hipertrigliceridemia em risco de pancreatite. Os efeitos secundários

são gastrointestinais, colelitíase, elevação das CK, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) que pode ser agravada pelas estatinas e na insuficiência renal. Habitualmente é bem tolerado.

Inibidores da absorção intestinal, *ezetimibe* inibe a absorção intestinal do colesterol mas, ao contrário das resinas, parece ser absorvido e por isso ter efeitos sistémicos. É geralmente usado como adjuvante das estatinas, sendo-lhe atribuída uma eficácia que rondará os 20%. Parece ser seguro e bem tolerado, embora sejam muito poucos os estudos realizados em populações pediátricas⁽¹⁴⁾.

Comentários finais

A intervenção eficaz no **estilo de vida** será primordial para reduzir o risco global de dislipidemia na população.

O rastreio e o tratamento das dislipidemias em idade pediátrica parece ter impacto na progressão do processo arteriosclerótico e assim poder contribuir para a prevenção da morbimortalidade na vida adulta.

A segurança e eficácia da farmacoterapia parecem sustentar o seu uso em

crianças e adolescentes, na dislipidemia de alto risco. Contudo, as recomendações baseadas na evidência são ainda escassas nesta idade e sustentadas em sinais indirectos.

Será necessário obter evidência directa do benefício da intervenção em idade pediátrica, na morbimortalidade cardiovascular do futuro adulto.

DYSLIPIDEMIA

ABSTRACT

Pediatricians have long been aware that dyslipidemia needs to be prevented, screened, diagnosed and treated in childhood and adolescence. In fact, a significant body of evidence supports the concept that the antecedents of adult heart disease can be identified in childhood and the prospective studies have linked the presence of cardiovascular risk factors to early atherosclerotic lesions, in pediatric population.

Dyslipidemia rarely leads to adverse health outcomes in childhood, but its long-term effects such as clinical cardiovascular events that are among the leading causes of morbidity and mortality in industrialized nations, raises interest in screening children for lipid abnormalities.

The goal of this review is to examine new evidence on the association of lipid abnormalities with early atherosclerosis, the impact of the obesity epidemic and other medical conditions on lipids in childhood, that places children and adolescents at higher risk for accelerated atherosclerosis. Indeed, the pathophysiologic process behind atherosclerotic lesions is complex and results from the interplay between circulating lipoproteins, inflammatory mediators, and a various cell types leading to accumulation of low-density lipoprotein cholesterol particles beneath the arterial endothelial layer.

It is also reviewed the clinically relevant aspects of lipoprotein metabolism pathways in order to recognize and classify the most important types of dyslipidemia, namely familial hypercholesterolemia.

Although the prevention of risk factors development of premature cardiovascular disease through lifestyle recommen-

Quadro 1 – Teores de LDL recomendados para farmacoterapia.

| | LDL - C | |
|---|-----------------------|------------------------------|
| | Valor inicial (mg/dl) | Valor desejável (mg/dl) |
| s/ história familiar de DCV prematura ou <2 factores de risco | ≥ 190 | < 130 (min) < 110 (ideal) |
| c/ história familiar de DCV prematura ou ≥ 2 factores de risco | ≥ 160 | < 130 (min) < 110 (ideal) |

Quadro 2 - Teores de LDL recomendados para farmacoterapia em situações especiais.

| Características dos doentes | Cut points recomendados para farmacoterapia |
|---|--|
| s/ outros factores de risco de DCV | LDL-C persistentemente > 190 mg/dl, apesar da dietoterapia |
| outros factores de risco presentes incluindo obesidade, HTA, tabaco, ou história familiar de DCV prematura | LDL-C persistentemente > 160 mg/dl, apesar da dietoterapia |
| crianças com diabetes mellitus | LDL-C ≥ 130 mg/dl |

dations remains the mainstay of pediatric management, a subgroup of children may require lipid-lowering drug therapy before reaching adulthood. Thus, recommendations are provided to guide decision-making with regard to patient screening at high risk for accelerated atherosclerosis who might require pharmacological management of lipid abnormalities.

Therefore, this review summarizes the current evidence for the direct impact of dyslipidemia on atherosclerotic process development and provides potential prevention and treatment strategies during childhood and adolescence.

Key Words: dyslipidemia; pediatrics; cholesterol; drug therapy; screening

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 202-207

BIBLIOGRAFIA

1. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobs MS, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *Circulation*, 2007; 115: 1948-1967.
2. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*, 1999; 354: 1234-1241.
3. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*, 2008; 121: 570-574.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early development of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, 1998; 338(23): 1650-1656.
5. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Effect of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with favourable lipoprotein profile. Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Circulation*, 2001; 103(11): 1546-1550.
6. 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): 2815-2819.
7. Koletzko B. Classification and therapy of Hyperlipidaemias. *International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1996; 5 (4): 10-15.
8. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992; 89: 525-584.
9. Dennison BA, Jenkins PL, Pearson TA. Challenges to implementing the current pediatric cholesterol screening guidelines into practice. *Pediatrics*, 1994; 94: 296-302.
10. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 883-890.
11. Tamir I, Heiss G, Glueck Cj, Christensen B, Kwiterovich P, Rifkind B. Lipid and lipoprotein distributions in white children age 6-19 yrs: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *J Chronic Dis*; 1981; 34(1): 27-39.
12. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation*, 2007; 114: 1056-1062.
13. Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatrics*, 1998; 101: 141-147.
14. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition of AAP. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*, 2008; 122: 198-208.
15. Niinikoski H, Lagstrom H, Jokinen E, Siltala M, et al. Impact of repeated dietary counselling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: The STRIP Study. *Circulation*, 2007; 116: 1032-1040.
16. Van Horn L, Obarzanek E, Friedman LA, Gernhofer N, Barton B. Children's adaptations to a fat-reduced diet: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*, 2005; 115: 1723-1733.
17. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, Daniels SR, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners: consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2005; 112: 2061-2075.
18. Tammi A, Ronnema T, Miettinen TA, et al. Effects of gender, apolipoprotein E phenotype and cholesterol-lowering by plant stanol esters in children: the STRIP study. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. *Acta Paediatr*, 2002; 91(11): 1155-1162.
19. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*, 2004; 109(22): 2807-2816.
20. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, et al. Evidence-based physical activity for school-age youth. *J Pediatr*, 2005; 146(6): 732-737.
21. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*, 2002; 106(17): 2231-2237.
22. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2003; 143(1): 74-80.
23. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in Pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics*, 2007; 119(2): 370-380.
24. de Jongh S, Lillien MR, Stroes ES, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40(12): 2117-2121.
25. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2004; 363: 369-370.