

M. García Fuentes, D. González-Lamuño,
M.J. Lozano

An Esp Pediatr 1997;46:3-7.

En los últimos años está adquiriendo un gran auge el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades. Paralelamente a los avances que se van produciendo en la investigación del genoma humano, se van ampliando las posibles aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los conocimientos adquiridos, siendo el estudio y prevención de la enfermedad cardiovascular un posible campo de aplicación de dichos conocimientos.

La constatación de que la placa aterosclerótica comienza a desarrollarse ya en los primeros años de la vida⁽¹⁾, y el hecho de que los factores determinantes del riesgo cardiovascular inciden de forma especial en los jóvenes de los países desarrollados, justifican sobradamente la necesidad de actuar desde la infancia en la prevención de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁾. A este respecto, la NCEP (*National Cholesterol Education Program*), ha establecido unas pautas de actuación preventiva teniendo en cuenta los antecedentes familiares y los niveles de LDL colesterol⁽³⁾. De acuerdo con dichas orientaciones, aquellos niños con antecedentes familiares cercanos de cardiopatía isquémica precoz, y que además presentan niveles elevados de LDL, deberían ser sometidos a medidas, no exentas de complicaciones cuando se aplican en la población infantil, como son la restricción de grasa en la dieta y eventualmente, la administración de fármacos hipolipemiantes⁽⁴⁾. Sin embargo, los antecedentes familiares y los niveles de LDL-colesterol, no pueden ser considerados en los niños como determinantes inequívocos de riesgo cardiovascular⁽⁵⁾, por lo que parece conveniente realizar una individualización del riesgo real, mediante el análisis de los posibles marcadores genéticos disponibles, de acuerdo a los avances que se han producido en la caracterización molecular y genética de estas enfermedades. En este sentido, en la actualidad, las técnicas de análisis molecular ofrecen al clínico la oportunidad de diagnosticar la enfermedad cardiovascular en etapas presintomáticas, como es la edad infantil⁽⁶⁾.

Condicionantes genéticos de los niveles lipídicos

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial y poligénica determinada por el concurso de factores endógenos y exó-

Condicionantes genéticos del riesgo cardiovascular

genos. Uno de los factores de riesgo cardiovascular mejor estudiado, la elevación crónica del colesterol plasmático y de su fracción LDL, depende no sólo de la ingesta alimentaria, sino también del metabolismo intermediario de las lipoproteínas, que está condicionado por la acción de múltiples proteínas determinadas genéticamente. En la figura 1, se muestra esquemáticamente el metabolismo de las lipoproteínas, y se representan algunas de las proteínas responsables de dicho metabolismo, entre las que se encuentran enzimas, apoproteínas o proteínas integrantes de las lipopartículas, proteínas transportadoras y receptores celulares. El defecto de alguna de estas proteínas determina dislipidemias muy definidas y bien conocidas, como son el déficit de receptores para las partículas LDL y el déficit del enzima lipoproteín-lipasa (LPL), que condicionan respectivamente la hipercolesterolemia familiar o dislipidemia tipo II de la clasificación de Fredrickson, y la hiperquilomicronemia o dislipidemia tipo I. Asimismo, alteraciones de las apoproteínas también pueden ser las causas de dislipidemias, ya que dichas proteínas actúan como co-factores e inhibidores enzimáticos, y determinan la afinidad de las lipopartículas para ser aceptadas por sus respectivos receptores celulares. A este respecto, mutaciones que afectan al gen para la apoproteína CII, cuya proteína actúa como cofactor de la LPL, pueden ser causa de una dislipidemia tipo I, y alteraciones en el gen para la apoB pueden condicionar una disminución de la afinidad en la unión de las partículas LDL a sus receptores, determinando, de este modo, una elevación plasmática de las partículas LDL, semejante a la existente en la hipercolesterolemia familiar.

Teniendo en cuenta las múltiples proteínas implicadas en el metabolismo de las lipoproteínas, es fácil deducir que existe un amplio abanico de posibles condicionantes genéticos que pueden ocasionar dislipidemia, siendo este espectro aún mayor debido al carácter polimórfico de los genes que codifican para muchas de estas proteínas. Hasta la fecha se han identificado catorce apoproteínas diferentes, producto de genes específicos, de los que al menos ocho son poligénicos, con el resultado de la producción de dos o más alelos⁽⁷⁾. Aunque no está plenamente establecido cómo pueden influir en el metabolismo de las lipoproteínas las distintas isoformas de determinadas apoproteínas, sí se conocen algunos datos a este respecto. Así, se ha demostrado que la afinidad de las lipopartículas ricas en triglicéridos para sus respectivos receptores depende de la variante de apoproteína E que presentan, de tal forma que la isoforma E2

Departamento de Pediatría. Hospital Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander.

Correspondencia: Miguel García Fuentes. Facultad de Medicina. C/ Cardenal Herrera Oria s/n. 39011 Santander.

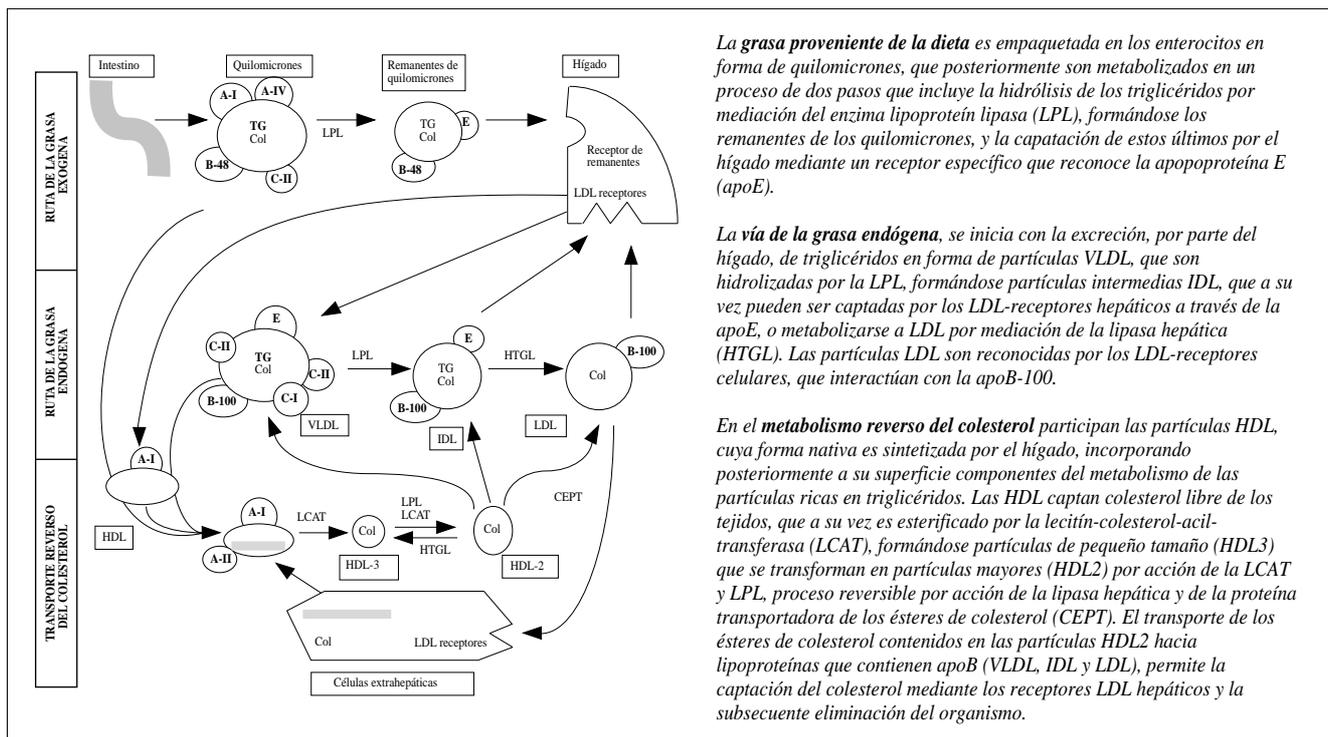


Figura 1. Metabolismo de las lipoproteínas. Se esquematizan las vías metabólicas de las grasas exógena y endógena y el metabolismo reverso del colesterol.

tiene una menor afinidad que la variante más frecuente o variante E3. Esta situación condiciona una disminución de la unión de las lipopartículas a los receptores hepáticos con el consiguiente incremento de sus niveles en sangre⁽⁸⁾. Del mismo modo, determinadas variantes polimórficas que afectan al grupo o *cluster* de genes A-I/C-III/A-IV, que codifica para las respectivas apoproteínas, están relacionadas con los niveles plasmáticos de partículas ricas en triglicéridos en el caso de los polimorfismos que afectan al gen de la apoCIII, o de los niveles de las HDL en el caso del gen para la apoAI⁽⁹⁾. En cuanto a las distintas isoformas de la apoproteína (a), específica de la Lp(a), éstas se correlacionan con los niveles plasmáticos de dicha lipoproteína, cuyo incremento se considera factor de riesgo independiente para el padecimiento de cardiopatía isquémica⁽¹⁰⁾.

Condicionantes genéticos de otros factores de riesgo cardiovascular

Existen otros condicionantes distintos de la dislipidemia, como son la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes tipo II, también considerados factores de riesgo cardiovascular con unas bases genéticas establecidas.

Con respecto a la hipertensión arterial, es conocida desde hace tiempo la existencia de diferencias raciales en relación a la incidencia, respuesta al tratamiento y mortalidad secundaria a dicho proceso⁽¹¹⁾. Recientemente, se han aportado datos relativos a la caracterización molecular de estos condicionantes, habiéndose descrito una mutación puntual en el gen que codifica

para el angiotensinógeno, cuyo resultado final es un cambio de una metionina por una treonina en la molécula de dicha proteína (polimorfismo T235). Esta mutación se asocia a hipertensión arterial y actualmente se considera un factor independiente de riesgo cardiovascular que duplica el riesgo de coronariopatía isquémica⁽¹²⁾. También se ha descrito una asociación entre individuos homocigotos para una delección en el gen del enzima convertidor de la angiotensina, y el riesgo de sufrir infarto de miocardio⁽¹³⁾.

En cuanto a la obesidad, actualmente se están tratando de identificar los posibles genes implicados en los diferentes mecanismos de regularización y señal que contribuyen al balance energético. Estos estudios se relacionan con las observaciones realizadas en ratones, en los que hace ya varias décadas se identificó un defecto genético (*ob*) cuya presencia homocigota determina la existencia de una obesidad mórbida⁽¹⁴⁾. Recientemente, y de forma semejante a lo observado en este modelo experimental, se ha aislado en humanos una proteína sintetizada en el tejido adiposo, homóloga a la proteína de la que son carentes los animales *ob/ob*. Dicha proteína, denominada *leptina*, se considera que es una señal específica del tejido adiposo, que refleja de manera muy fiable la cantidad de lípidos corporales⁽¹⁵⁾. En la obesidad humana se han demostrado niveles elevados, tanto de esta proteína, que podría ser el producto codificado por el gen *ob*, como de transcritos (RNAm) de *ob* en los adipocitos de los individuos obesos. Estos resultados sugieren una falta de sensibilidad a los niveles de dicha proteína por parte de estos individuos.

En el desarrollo de las formas genéticas de obesidad, además de los genes implicados en los mecanismos de aferencia o de señalización desde el tejido graso, también se atribuye un papel importante a la actividad eferente o simpática, implicada en la regulación del balance de la masa corporal. En este sentido, el receptor beta-3-adrenérgico, localizado específicamente en el tejido adiposo, está relacionado con la regulación de la lipólisis y la termogénesis, y los individuos con defectos funcionales de este receptor podrían tener disminuida su capacidad lipolítica. Hasta un 8-10% de la población presenta un polimorfismo en el gen para dicho receptor⁽¹⁶⁾, habiéndose demostrado una asociación de dicho polimorfismo con la obesidad abdominal y resistencia periférica a la insulina, que podría contribuir al desarrollo precoz de formas de diabetes mellitus no insulín dependiente. Asimismo, ciertos polimorfismos genéticos de algunas proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico (LPL, CII, CIII, AI), que condicionan situaciones de hipertrigliceridemia, podrían ser responsables del incremento de los índices de masa corporal⁽¹⁷⁾.

Otros datos recientes de interés en relación al riesgo cardiovascular y diabetes, son aquellos que sugieren que ambos procesos tiene unas bases genéticas y ambientales comunes. Dichos factores también implicarían el desarrollo de obesidad de tipo abdominal en la edad adulta y de determinadas formas de dislipidemia, dentro de lo que se ha denominado "síndrome de resistencia insulínica"⁽¹⁸⁾. Otros factores asociados con este síndrome y que pueden aumentar el riesgo cardiovascular de los pacientes que lo padecen, son aquellos que relacionan la hiperinsulinemia, atribuible a concentraciones elevadas de proinsulina, con un aumento en la expresión del gen para el inhibidor de la actividad del plasminógeno⁽¹⁹⁾. Dicha condición contribuiría al desarrollo de una aterosclerosis acelerada y a una alteración en la trombólisis.

Aplicación de los marcadores genéticos a la prevención del riesgo cardiovascular

La revisión del estado actual del conocimiento en relación a los marcadores genéticos de riesgo cardiovascular, nos da una visión global de la complejidad del problema y de las grandes posibilidades que se abren a futuras investigaciones. Sin embargo, podría cuestionarse la posible aplicación práctica del estudio de dichos marcadores en el momento actual, y su utilidad en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Como ya hemos comentado, junto a las medidas educativas dirigidas a la población general encaminadas a propiciar la adopción de hábitos saludables en la población infantil, se recomienda que en los niños con antecedentes familiares de hipercolesterolemia o de padecimiento precoz de cardiopatía isquémica, se investiguen los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL colesterol, con el fin de caracterizar el riesgo cardiovascular, y eventualmente instaurar medidas preventivas (dietéticas o medicamentosas). Sin embargo, mediante la determinación de las fracciones lipídicas, en la edad infantil no es posible caracterizar con certeza las dislipidemias, muy especialmente la hiper-

colesterolemia familiar⁽⁵⁾. A través de estos exámenes, el clínico no puede obtener un conocimiento real de riesgo cardiovascular de estos niños, siendo muy probable que en la actualidad estén siendo controlados innecesariamente niños que a pesar de sus antecedentes familiares no están predispuestos a padecer patología cardiovascular, y es posible que niños con una predisposición real, que podría ser objetivada mediante el estudio de marcadores genéticos, no sean controlados con el necesario rigor por no haberse documentado convenientemente el riesgo que presentan.

Actualmente, los procedimientos de análisis del DNA nos permiten acceder al diagnóstico molecular de las alteraciones genéticas que predisponen al padecimiento de enfermedades cardiovasculares. Mediante técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que posibilita la amplificación de fracciones específicas de DNA a partir de mínimas muestras biológicas, pueden detectarse de modo precoz variables genéticas que condicionan riesgo cardiovascular. La posibilidad de acceder a las muestras de sangre desecada en papel de filtro, como las utilizadas en los *screening* neonatales para la detección de determinadas metabolopatías, simplifica enormemente los procedimientos de extracción y transporte. Sin embargo, es importante señalar que aunque técnicamente sería posible realizar un *screening* de determinados marcadores de riesgo cardiovascular aprovechando estas muestras, éticamente no estaría justificado realizarlo sin el consentimiento paterno, teniendo en cuenta que las consecuencias de los condicionantes genéticos que nos ocupan no se van a manifestar hasta la edad adulta. Consideramos, por lo tanto, que el análisis de dichos marcadores debe realizarse en poblaciones de riesgo definidas, bien por sus antecedentes familiares de patología cardiovascular o por el padecimiento de enfermedades que condicionan el desarrollo de una aterosclerosis precoz. Esta última situación es la que ocurre en los pacientes diabéticos, y en aquellos que por presentar una insuficiencia renal terminal deben ser sometidos a procedimientos de diálisis crónica o han recibido un trasplante renal. Ambos grupos de enfermos tienen un grave riesgo de desarrollar lesiones precoces de aterosclerosis, resultando paradójico que en estos pacientes, sometidos durante gran parte de su infancia a múltiples controles y tratamientos, no se valore adecuadamente el probable riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular que puede sobrevenirles en una edad muy temprana de su vida.

La incorporación de los estudios moleculares a las rutinas clínicas en el estudio de determinadas enfermedades multifactoriales como son las enfermedades cardiovasculares, además de contribuir al establecimiento pronóstico de las mismas, va a permitir valorar el riesgo de padecimiento de una determinada enfermedad en un individuo concreto, integrando los resultados de la interacción entre los condicionantes genéticos y los factores exógenos que inciden sobre éstos. Por otro lado, los estudios genéticos, además de ayudar a la correcta caracterización de los pacientes, prometen una mejora en la prevención y tratamiento de sus procesos, con la posibilidad de adecuar la utilización de diferentes medidas terapéuticas a cada situación,

de acuerdo a los mecanismos moleculares que se encuentren alterados.

En relación a la enfermedad cardiovascular en el ámbito pediátrico, y dado el carácter multifactorial de esta patología, si aceptamos que ciertos grupos de población infantil deben ser investigados por el riesgo que tienen de padecer este tipo de enfermedades, debemos plantearnos qué marcadores deben ser analizados, seleccionando aquellos que estén bien caracterizados molecularmente y que determinen un riesgo sustancial. En este sentido, y a modo de ejemplo, no estaría indicada la determinación de las bien conocidas mutaciones que afectan al gen de la LPL y de la apo CII, ambas manifestadas como una dislipidemia tipo I o hipertrigliceridemia familiar, dado que dichas alteraciones no condicionarían un aumento demostrado de riesgo cardiovascular. Por otra parte, existen alteraciones como la hipofalipoproteinemia, que condiciona una deficiencia de HDL, con un aumento del riesgo cardiovascular demostrado, a las que no podemos acceder por no estar bien caracterizadas desde el punto de vista molecular.

Sin duda, el interés fundamental por su frecuencia y severidad, radica en la investigación de los condicionantes genéticos de la hipercolesterolemia familiar, enfermedad autosómica dominante que se manifiesta por alteraciones en los receptores celulares para las partículas LDL. Esta enfermedad, que es la causa genética mejor documentada de aterosclerosis prematura y de enfermedad coronaria en humanos, cuando se presenta en su forma homocigota condiciona accidentes cardiovasculares en la segunda década de la vida, siendo la única posibilidad de supervivencia para estos individuos la terapia génica o el trasplante hepático⁽²⁰⁾. Esta situación tan extremadamente grave es muy infrecuente, sin embargo, los portadores heterocigotos para esta mutación, cuya frecuencia es relativamente alta, afectando al 0,2% de la población, tienen un grave riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en la tercera o cuarta décadas de la vida⁽²¹⁾. La base molecular de la hipercolesterolemia familiar es relativamente compleja pues han sido descritas varias decenas de mutaciones que afectan tanto al gen que codifica para los LDL receptores, como al gen para la apoB. A pesar de esta relativa complejidad, existe la posibilidad de incorporar la identificación de estos marcadores moleculares a la práctica clínica, simplificando el tipo de análisis mediante ensayos con reacciones de PCR múltiples⁽²²⁾, o con la utilización de las nuevas generaciones de secuenciadores automáticos de DNA, que van a facilitar este y otro tipo de exámenes moleculares. Por otra parte, hay que tener en cuenta que en cada región geográfica predomina cierto tipo de mutaciones, lo cual limita el número de las mismas a investigar.

Otro condicionante genético importante en el metabolismo lipoproteico y cuya determinación puede ser de interés, es la apoproteína E, que juega un papel fundamental en el aclaramiento plasmático por parte del hígado de las partículas ricas en triglicéridos (remanentes de quilomicrones y remanentes de las VLDL). Ya hemos comentado que en el hombre, la apoE presenta diferentes isoformas con distinta afinidad por los recep-

tores hepáticos, teniendo las lipopartículas con la forma E4 un aclaramiento acelerado y las que tienen la forma E2 una pobre capacidad de unión a sus receptores hepáticos. Esta última situación, condiciona un aumento de triglicéridos circulantes y al mismo tiempo unos niveles intrahepáticos de triglicéridos y colesterol disminuidos, induciendo una regulación positiva para los receptor celulares de LDL. Ello provoca un aumento del aclaramiento de las partículas LDL, por lo que los individuos con las formas alélicas E2 presentarán niveles disminuidos de colesterol al contrario que los portadores de la variante E4. Así, existen estudios que asocian la frecuencia de la forma alélica E4 en la población con los niveles de LDL-colesterol y con la incidencia de enfermedad coronaria, encontrándose una frecuencia de las formas E4 más baja en las zonas con menor incidencia de enfermedad cardiovascular como son los países del sur de Europa⁽²³⁾. Por otro lado, es de interés el estudio de las isoformas de la apoE en los casos de sospecha de la disbetilipoproteinemia o dislipidemia tipo III, ya que se ha visto que todos los individuos que padecen esta enfermedad son homocigotos para la forma E2, lo cual permite descartar de modo precoz la presencia de esta patología en todos aquellos familiares que no sean homocigotos para esta isoforma.

Recientemente, en los estudios analíticos para la determinación del perfil lipídico de riesgo cardiovascular se han incorporado determinaciones como la de los niveles de Lp(a), una lipoproteína muy semejante a la LDL que tiene en su superficie una apoproteína denominada apo(a), cuyas distintas variantes o isoformas condicionan los niveles de la Lp(a). El incremento de Lp(a) se considera un factor de riesgo cardiovascular independiente y es posible que tenga relación no sólo con la presencia de las partículas LDL, sino además con la homología que presentan determinadas regiones de la apo(a) con secuencias del plasminógeno, con lo que ambas moléculas competirían por los lugares de unión del activador del plasminógeno⁽²⁴⁾.

El estudio de otros polimorfismos que afectan a genes relacionados con el metabolismo lipídico, de los cuales se han descrito varios cientos, puede servir para obtener tanto indicadores indirectos de riesgo, como condicionantes de una respuesta favorable a un tratamiento determinado. Probablemente, más que el estudio de uno de estos polimorfismos aislados, sea el efecto aditivo de varios los que determinan un incremento del riesgo cardiovascular que sin duda en un próximo futuro podrá ser precisado.

Nuevos conceptos en la comprensión genética del riesgo cardiovascular

Aunque la dotación genética de un individuo se constituye en el momento de ser gestado, y dicha dotación se va a mantener a lo largo de toda su vida, la información contenida en la carga genética debe expresarse en forma de proteínas a través de un proceso que puede ser modificado por el entorno. Actualmente se conoce, que determinados nutrientes y hormonas son factores que pueden afectar a la síntesis de proteínas específicas mediante la regulación a diferentes escalones (transcripción, pro-

cesamiento post-transcripcional, traducción, procesamiento post-traducción). Dicha afectación o influencia, puede ser más decisiva en aquellos períodos críticos del desarrollo en los que existe una rápida división celular. Especialmente importante sería el periodo de crecimiento intraútero, en el que situaciones de hipoxemia o malnutrición pueden alterar de modo permanente el número de células de determinados órganos⁽²⁵⁾, siendo éste un mecanismo mediante el cual se puede modificar la expresión del programa genético de un individuo⁽²⁶⁾.

Teniendo en cuenta los hechos anteriores, un apasionante campo de trabajo que se abre con la identificación precoz de estos pacientes en los que se documenta un riesgo cardiovascular importante, es el ensayo de medidas distintas a la simple restricción dietética, por ejemplo, favoreciendo mediante la dieta la expresión de genes para ciertos receptores o enzimas, como se ha demostrado en ratones para los LDL receptores^(27,28), o en un futuro próximo, la terapia génica dirigida a sustituir o modificar los patrones de expresión de genes defectuosos^(29,30).

En definitiva, existe toda una amplia y apasionante perspectiva de trabajo en el campo de la prevención de las enfermedades cardiovasculares en los niños predispuestos genéticamente, que junto con las medidas educacionales y sanitarias implementadas por los equipos de asistencia primaria, sin duda conseguirán una reducción en la prevalencia de esta enfermedad que actualmente constituye la mayor causa de muerte en la población adulta de los países desarrollados.

Bibliografía

- Strong JP y McGill HC. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1963; **40** : 37-49.
- Clarke WR, Schrott HG, Leaverton PE, Connor WE, Lauer RM. Tracking of blood lipids and blood pressures in school aged children: the Muscatine Study. *Circulation* 1978; **58**: 626-634.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**:495-501.
- Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. *Clin Chem* 1990; **36**: 15-19.
- Humphries SE, Mailly F, Gudnason V, Talmud P. The molecular genetics of pediatric lipid disorders: recent progress and future research directions. *Pediatr Res* 1993; **34**: 403-415.
- Keating MT y Sanguinetti MC. Molecular Insights into Cardiovascular Disease. *Science* 1996; **272**: 681-685.
- Schaefer EJ, McNamara JR, Genest J, Ordovas J. Genetics and abnormalities in metabolism of lipoprotein. *Clin Chem* 1988; **34**: B9-B12.
- Weintraub MS, Einsenberg S y Breslow JL. Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J Clin Invest* 1987; **80**: 1571-1577.
- Ordovas JM, King DC, Bisager CL. y Schaefer EJ. Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency due to deletion of a gene complex. *Arteriosclerosis* 1988; **8**: 610a.
- Rodríguez CR, Seman LJ, Ordovas JM, Jenner J, Genest MS Jr, Wilson PW, Schaefer EJ. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Chem Phys Lipids* 1994; **67-68**: 389-398.
- Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. *Proc Natl Sci USA* 1995; **92**: 8545-8551.
- Katsuya T, Koike G, Sharpe N, Jackson R, Norton R, Horiuchi M, Pratt RE, Dzau VJ, MacMahon S. (1995). Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet* 1995; **345**: 1600-1603.
- Morris BJ, Zee RY, Schrader AP. Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals. *J Clin Invest* 1994; **94**: 1085-1089.
- Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a New Mutation in the House Mouse. *J Hered* 1950; **41**: 317-318.
- Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature* 1995; **9**: 950-953.
- Clement K, Vaisse C, Manning BST, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg A. Genetic variation in the β 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995; **6**: 352-354.
- Abate N, Garag A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995; **34**: 53-70.
- Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; **44**: 369-374.
- Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 by Precursors of Insulin. A potential Risk factor for Vascular Disease. *Circulation* 1994; **89**: 321-330.
- Smithies O y Maeda N. Gene targeting approaches to complex genetic diseases: Atherosclerosis and essential hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 5266-5272.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. *Familial hypercholesterolemia. En The Metabolic Basis Of Inherited Disease* (eds. Scriver, C.R, Beaudet, A.L, Sly, W.S. & Valle, D.) 1995; 1981-2030 (McGraw-Hill, New York).
- Talmud P, Tybjaerg-Hansen A, Bhatnagar D, Mbewu A, Miller JP, Durrington O, Humphries S. Rapid screening for specific mutations in patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991; **89**: 137-141.
- Bercedo A, González-Lamuño D, Alvarez-Granda L, Albajar M, Rodríguez JC, Muñoz P, Málaga S, García-Fuentes M. Apolipoprotein E genotypes and lipidic profile in Spanish children. *Pediatr Res* 1996; **40** (3): 519 (Abstr.).
- Rodríguez CR, Seman LJ, Ordovas JM, Jenner J, Gennest MS Jr, Wilson PW, Scchaefer EJ. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. *Chem Phys Lipids* 1994; **67-68**: 389-398.
- Widowson EM, McCance RA . A review: new thought on growth. *Pediatr Res* 1975; **9**: 154-156.
- Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; **311**:171-74.
- Cruz MLA, Wong WW, Mimouni F, Hachey DL, Setchell KDR, Klein PD, Tsang RC. Effects of Infant Nutrition on Cholesterol Synthesis Rates. *Pediatr Res* 1995; **35**:135-140.
- Yokode M, Hammer RE, Ishibashi S, Brown MS, Goldstein JL. Diet-Induced Hypercholesterolemia in Mice: Prevention by Overexpression of LDL receptors. *Science* 1990; **250**: 1273-1275.
- Kozarsky KF, Jooss K, DonAhee M, Strauss JF, Wilson JM. Effective treatment of familial hypercholesterolemia in the mouse model using adenovirus-mediated transfer of the VLDL receptor gene. *Nature genetics* 1996; **13**: 54-62.
- Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a Membrane-Bound transcription Factor Released by Sterol-regulated Proteolysis. *Cell* 1994; **77**: 53-62.