

Dussaillant, Catalina; Echeverría, Guadalupe; Rozowsk, Jaime; Velasco, Nicolás;  
Arteaga, Antonio; Rigotti, Attilio

Consumo de huevo y enfermedad cardiovascular: una revisión de la literatura científica

Nutrición Hospitalaria, vol. 34, núm. 3, 2017, pp. 710-718

Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309251456030>



## Revisión

### Consumo de huevo y enfermedad cardiovascular: una revisión de la literatura científica *Egg intake and cardiovascular disease: a scientific literature review*

Catalina Dussaillant<sup>1</sup>, Guadalupe Echeverría<sup>1</sup>, Jaime Rozowski<sup>2</sup>, Nicolás Velasco<sup>2</sup>, Antonio Arteaga<sup>2</sup> y Attilio Rigotti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Nutrición Molecular y Enfermedades Crónicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. <sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

#### Resumen

El huevo es un alimento que aporta proteína de alta calidad y numerosos nutrientes con potenciales beneficios para la salud. Sin embargo, la aparición de la enfermedad cardiovascular como importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, junto con la identificación de los niveles elevados de colesterol plasmático como factor de riesgo para esta patología, llevó, en los años 70, a profesionales e instituciones de salud a limitar el consumo de colesterol y, por tanto, de huevo en la población. Hasta la fecha, los análisis de cohortes prospectivas tienden a mostrar que el consumo de hasta un huevo diario no aumenta significativamente el riesgo cardiovascular en la población sana. Sin embargo, esta evidencia no es clara en los pacientes diabéticos y pone en duda que este alimento consumido en cantidades elevadas sea del todo inocuo en esta población en particular. Asimismo, estudios de intervención a corto plazo han mostrado que, en general, el consumo de huevo no afecta negativamente los factores de riesgo cardiovascular en individuos sanos así como en aquellos con enfermedad cardiometabólica. Además, estos estudios sugieren que la incorporación del huevo en la dieta podría traer beneficios adicionales, promoviendo un perfil lipídico menos aterogénico.

#### Abstract

Eggs are a highly nutritive food. They contain high quality protein and several nutrients with potential health benefits. Nevertheless, the appearance of cardiovascular disease as an important public health issue, with high morbidity and mortality rates worldwide, along with the identification of high blood cholesterol levels as a risk factor for this disease, was responsible for the advice to limit dietary cholesterol (and, therefore, eggs) that was promoted by health care professionals and institutions during the 70s. To date, several cohort studies show that the intake of one egg a day does not increase cardiovascular risk in the general population. However, this evidence is not clear among diabetic patients, and raises the question whether its consumption in large quantities is entirely safe in this particular population. Additionally, intervention studies have shown that egg consumption does not adversely affect cardiovascular risk factors neither in healthy individuals nor in those with cardiometabolic disease. Moreover, these studies suggest that the incorporation of egg to the diet could bring additional benefits such as promoting a less atherogenic lipid profile.

#### Palabras clave:

Huevo. Dieta.  
Enfermedad  
cardiovascular.

#### Key words:

Egg consumption.  
Diet. Cardiovascular  
disease.

Recibido: 23/08/2016  
Aceptado: 18/12/2016

Dussaillant C, Echeverría G, Rozowski J, Velasco N, Arteaga A, Rigotti A. Consumo de huevo y enfermedad cardiovascular: una revisión de la literatura científica. Nutr Hosp 2017;34:710-718

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.473>

#### Correspondencia:

Attilio Rigotti. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.  
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Av. Libertador Bernardo OHiggins, 340.  
8330024 Santiago, Chile  
e-mail: arigotti@med.puc.cl

## INTRODUCCIÓN

El surgimiento de la enfermedad cardiovascular (ECV) como una epidemia real en los años 1950-1960, junto con la identificación de los niveles elevados de colesterol plasmático como factor de riesgo de eventos cardiovasculares, determinó que las instituciones de salud pública diseñaran e implementaran estrategias destinadas a disminuir el consumo de colesterol dietario en la población para la prevención de esta enfermedad. De esta manera, la American Heart Association (AHA), en la década de 1990, recomendó un consumo de colesterol inferior a 300 mg al día (1). Desde entonces y hasta la actualidad, la idea de que el colesterol dietario es nocivo para la salud y que debe limitarse su ingesta se ha instalado como un paradigma, transformándose frecuentemente en una recomendación rutinaria y generalizada de profesionales e instituciones de salud. Sin embargo, en las últimas décadas ha surgido controversia en torno a este tema debido a numerosos estudios observacionales y de intervención que ponen en duda la asociación entre el contenido de colesterol de la dieta y el riesgo de ECV.

El objetivo de esta revisión es efectuar un análisis crítico y objetivo de la evidencia científica reciente respecto al consumo de huevo en la dieta y sus efectos en salud humana, con especial énfasis en la salud cardiovascular y en aquellos aspectos que han causado mayor polémica en el ámbito científico.

## EL HUEVO, UN ALIMENTO ALTAMENTE NUTRITIVO

El huevo es un alimento de bajo costo y altamente nutritivo que lo hace un valioso contribuyente de una dieta balanceada y saludable con un bajo aporte calórico (75 calorías por cada unidad de tamaño mediano). En promedio, el contenido de macronutrientes del huevo incluye escasa cantidad de carbohidratos y aproximadamente 12 g de proteína de óptima calidad por cada 100 g de huevo. El contenido de lípidos corresponde en su mayor parte a ácidos grasos monoinsaturados con una escasa cantidad de grasas saturadas, a la vez que constituye una las principales fuentes de colesterol de la dieta (aproximadamente 220 mg de colesterol por cada unidad de huevo de tamaño mediano (2).

El huevo aporta proteínas de elevado valor biológico, ricas en aminoácidos esenciales, que podrían promover la síntesis y mantenimiento de la masa musculoesquelética. Esta propiedad puede ser de relevancia para atletas y adultos mayores, ayudando en estos últimos a contrarrestar el proceso de sarcopenia propio del envejecimiento. La principal proteína de la clara es la ovoalbúmina, seguida por la ovotransferrina y otras como la lisozima (3). Se postula que las diferentes proteínas del huevo podrían tener un impacto favorable frente a procesos de inflamación así como propiedades antimicrobianas, inmunoprotectoras, antihipertensivas y antioxidantes (3,4). Por otro lado, se sugiere que los lípidos de la yema también poseen numerosos beneficios nutricionales y para la salud, incluyendo propiedades antimicrobianas. Además, la yema contiene inmunoglobulina Y (Ig Y), equivalente funcional de

la inmunoglobulina G y uno de los principales anticuerpos en los mamíferos. Tanto *in vitro* como *in vivo*, la Ig Y inhibe el desarrollo de infecciones por patógenos gastrointestinales como rotavirus, *Escherichia coli* y otros (3). Por otro lado, los lípidos y fosfolípidos presentes en la yema han mostrado tener efectos antioxidantes y han sido estudiados en la prevención de la oxidación de ácidos grasos insaturados. Un fosfolípido en especial, la fosfatidilcolina, es fuente importante de colina, un nutriente importante para el desarrollo cerebral, la función hepática y la prevención del cáncer.

El huevo es también una de las principales fuentes de vitamina D en la dieta y aporta otros numerosos nutrientes como riboflavina, folato, selenio, vitamina A y vitamina B12, entre otros (5) (Tabla I). Algunos de estos nutrientes (como zinc, selenio, retinol y tocoferoles) son deficitarios en personas que consumen una dieta occidental. Dada la capacidad antioxidante de estos nutrientes, podrían ser potenciales protectores frente a la ECV (2). En la tabla II puede observarse el aporte relativo de diferentes nutrientes según las recomendaciones diarias de ingesta (RDA) a partir del huevo (6). Por otro lado, el huevo aporta carotenoides como luteína y zeaxantina, los cuales tienen propiedades antioxidantes y podrían proteger contra las cataratas y la degeneración macular, causas importantes de ceguera en la vejez. Asimismo, se ha postulado que las características antioxidantes y antiinflamatorias de estas biomoléculas podrían también ejercer efectos cardioprotectores.

## COLESTEROL DIETARIO, COLESTEROL PLASMÁTICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Existe evidencia significativa que vincula la presencia de niveles elevados de colesterol plasmático con riesgo cardiovascular (RCV)

**Tabla I. Composición nutricional del huevo (5)**

Componente	Cantidad por huevo mediano (58 g/unidad)
Energía	78 kcal
Proteína	6,5 g
Colesterol	227 mg
Grasas saturadas	1,7 g
Grasas monoinsaturadas	2,3 g
Vitamina D	0,9 µg
Riboflavina	0,24 mg
Vitamina B12	1,3 µg
Selenio	6 µg
Fosforo	103 mg
Hierro	1 mg
Folato	26 µg
Retinol	98 µg

**Tabla II.** Aporte relativo de nutrientes derivados del consumo de dos huevos grandes según las recomendaciones (RDA) diarias para un adulto (6)

Nutriente	% Valor recomendado/día
Calorías	6%
Proteína	20%
Vitamina K	62%
Vitamina D	12%
Riboflavina	30%
Vitamina B12	16%
Selenio	34%
Fosforo	16%
Hierro	8%
Folato	12%

(7,8). Sin embargo, es importante considerar que los estudios que inicialmente asociaron el nivel de colesterol de la dieta con riesgo cardiovascular (RCV) correspondieron a modelos animales experimentales en los que se aportaron dosis suprafisiológicas de colesterol (9) y a estudios epidemiológicos en los que no se consideró el concomitante aporte de grasas saturadas (con efectos deletéreos sobre el perfil lipídico y RCV) de los alimentos ricos en colesterol. Adicionalmente, varios estudios observacionales y de intervención recientes han mostrado que el efecto de una restricción de colesterol dietario sobre los niveles plasmáticos de colesterol es en general de baja magnitud y menor que el impacto derivado de una baja ingesta de grasas saturadas y ácidos grasos transesterificados. A base de esta nueva evidencia, algunos paneles de expertos de diferentes asociaciones, como la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (10), y las recomendaciones alimentarias del DGAC (Dietary Guidelines Advisory Committee) de Estados Unidos (11) del año 2015 han retirado la recomendación que limita el consumo de colesterol dietario y enfatizan otras que promueven una dieta saludable alta en fibra y baja en grasas saturadas y ácidos grasos transesterificados. Sin embargo, otras guías de prevención cardiovascular y manejo de dislipidemias, como la International Atherosclerosis Society (IAS) (12), el National Cholesterol Education Program (NCEP) (13) y la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (14) todavía recomiendan una limitación en el consumo de colesterol.

## CONSUMO DE HUEVO Y COLESTEROL PLASMÁTICO

Consistente con el efecto promedio del contenido global de colesterol en la dieta, el consumo de huevo tiene un impacto de baja magnitud sobre los niveles de colesterol plasmático. En un

metaanálisis, Weggemans (15) observó que por cada aumento de 100 mg de colesterol aportado por huevo en la dieta, los niveles de colesterol total en el plasma aumentaron en 2,2 mg/dl; el colesterol HDL (c-HDL), en 0,3 mg/dl; y la razón colesterol total/c-HDL, un conocido marcador de RCV, en 0,02 unidades. Aunque este estudio sugiere que el perfil lipídico resultante podría tener un efecto adverso en términos de RCV, los autores destacan que aquellos individuos que consumían una dieta baja en grasas saturadas presentaron un aumento menos aparente en el nivel de colesterol plasmático, lo que pone en relevancia el efecto modulador de la calidad global de la dieta en que se inserta el consumo de huevo. Por otro lado, estudios de intervención publicados con posterioridad a este metaanálisis han encontrado resultados variables, incluyendo algunos que no detectaron asociación entre consumo de huevo y cambios en los niveles de colesterol total, c-LDL (16,17), c-HDL (17) ni en la relación colesterol total/c-HDL (18).

La variabilidad en la sensibilidad de los individuos frente al aporte de colesterol dietario está determinada por la presencia de variaciones genéticas en genes que modulan el metabolismo de las lipoproteínas. Así, la variante genética E4 de la apolipoproteína (apo) E y los polimorfismos en los genes de apo CIII y apo B, entre otros, han sido asociados con un fenotipo hiperrespondedor de los niveles de colesterol plasmático ante la ingesta de colesterol. Asimismo, variantes en el gen NPC1L1 también regulan el efecto del colesterol dietario sobre el colesterol plasmático (20). Adicionalmente, otros factores clínicos como la obesidad y la resistencia a la insulina han sido asociados con una respuesta colesterolémica atenuada frente al consumo de colesterol en la dieta (21).

Es importante destacar también que el potencial RCV de los individuos no depende solamente de los niveles totales de lipoproteínas plasmáticas, sino que existen perfiles más o menos aterogénicos dependiendo de las características intrínsecas de las diferentes subclases de partículas lipoproteicas. Es así como las partículas de LDL pequeñas y densas son menos afines por el receptor de LDL y más susceptibles a procesos oxidativos y, por tanto, resultan más aterogénicas (22). En este sentido, estudios de intervención han mostrado que el consumo de huevo promueve la aparición de partículas de LDL y HDL de mayor tamaño (23,24). Asimismo, dos revisiones recientes (19,25) coinciden en que la evidencia actual sugiere que el contenido de colesterol de la dieta tendría no solamente un efecto modesto sobre el colesterol plasmático, sino que también aumentaría el tamaño de las partículas de LDL y disminuiría el número de partículas de LDL pequeñas, favoreciendo de esta manera un perfil lipídico menos aterogénico. Con respecto al c-HDL, el colesterol de la dieta elevaría sus niveles plasmáticos, aumentando también el tamaño de estas partículas lipoproteicas con un probable aumento concomitante en el transporte reverso de colesterol (26). Adicionalmente, la relación c-LDL/c-HDL se mantendría estable, aunque, como se mencionó previamente, algunos estudios muestran que la relación entre colesterol total/c-HDL tendería a elevarse (15).

## IMPACTO DEL CONSUMO DE HUEVO SOBRE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: EVIDENCIA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES Y COHORTES PROSPECTIVAS

El efecto del consumo de huevo sobre ECV es aún un tema controvertido y no existen, hasta la fecha, grandes estudios que hayan testeado esta hipótesis en protocolos de intervención prospectivos, randomizados y controlados. Por lo tanto, esta conexión ha sido esencialmente evaluada en estudios de diferentes cohortes epidemiológicas.

Ya antiguos reportes de la década de 1980 basados en la cohorte de Framingham (27) no demostraron una asociación significativa entre la ingesta de colesterol dietario aportado por el consumo de huevo, los niveles de colesterol plasmático y la incidencia de eventos coronarios. Los estudios observacionales más importantes de las últimas dos décadas que asocian consumo de huevo y ECV o mortalidad pueden observarse en la tabla III. Los estudios prospectivos de Burke (28) y Mann (29), junto a un metaanálisis reciente (30), han reportado asociaciones positivas entre consumo de huevo y eventos o mortalidad cardiovascular. Asimismo, Nettleton (31) y Djoussé (32) describieron una asocia-

**Tabla III.** Estudios observacionales prospectivos de las últimas dos décadas que han evaluado la relación entre consumo de huevo, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

Autor/año/país/ referencia	Diseño	Resultados
Mann et al., 1997, Inglaterra (29)	Seguimiento promedio de 13,3 años de 10.802 hombres y mujeres (16 a 79 años de edad)	Mayor mortalidad cardiovascular con mayor consumo de huevo ( $> 6/\text{semana}$ )
He et al., 2003, Estados Unidos (65)	Seguimiento durante 14 años de 43.732 hombres profesionales de la salud de 40-75 años de edad	El consumo de grasa total, colesterol y huevo no se asoció a incidencia de infarto cerebral
Houston et al., 2011, Estados Unidos (44)	Seguimiento durante nueve años de 1.941 adultos mayores de 70 y 79 años de edad provenientes del estudio <i>Health ABC</i>	El consumo de huevo se asoció a mayor RCV (HR 1,68; IC 95%, 1,12-2,51). Sin embargo, el análisis por subgrupos mostró que los pacientes sin diabetes no presentaron mayor riesgo y el subgrupo de pacientes diabéticos presentó mayor incidencia de eventos coronarios (HR 5,02; IC 95%, 1,63-15,52), comparando el tercilio de mayor consumo ( $\geq 3$ huevos/semana) <i>versus</i> aquel de menor consumo ( $< 1/\text{semana}$ )
Zazpe et al., 2011, España (42)	Seguimiento durante 6,1 años de 14.185 adultos graduados universitarios pertenecientes al estudio <i>SUN</i>	No se observó asociación entre consumo de huevo e incidencia de ECV (comparando ingesta $> 4$ huevos a la semana con $< 1$ huevo semanal)
Qureshi et al., 2007, Estados Unidos (43)	Seguimiento durante 20 años de 9.734 adultos de 25 y 74 años de edad participantes del estudio de seguimiento epidemiológico de NHANES I (NHEFS)	No se observó asociación entre consumo de $\geq 6$ huevos a la semana y RCV ni mortalidad. En el subgrupo de diabéticos, el consumo de $\geq 6$ huevos a la semana se correlacionó con mayor riesgo de infarto cardiaco, pero no de origen cerebral (RR 2,0, IC 95%, 1,0-3,8)
Djoussé and Gaziano, 2008, Estados Unidos (32,39)	Seguimiento por 20 años de 21.327 participantes hombres de 40 y 85 años de edad que forman parte del <i>Physician's Health Study</i>	El consumo de huevo no se asoció a incidencia de eventos coronarios o infarto cerebral, pero el consumo de $\geq 7$ huevos a la semana se correlacionó con mayor riesgo de mortalidad total (HR 1,23; IC 95%, 1,11-1,36). Esta asociación fue de mayor magnitud y con un patrón dosis dependiente en pacientes diabéticos (HR 2,01; IC 95%, 1,26-3,20). En un segundo análisis, el consumo de $\geq 7$ huevos a la semana se asoció a mayor riesgo de insuficiencia cardiaca
Hu et al., 1999, Estados Unidos (35)	37.851 hombres de entre 40 y 75 años de edad pertenecientes al <i>Health Professionals Follow-up Study</i> seguidos ocho años y 80.082 mujeres de entre 34 y 59 años pertenecientes al <i>Nurses Health Study</i> seguidas 14 años	No se observó asociación entre consumo de huevo y ECV en ambas cohortes. En el análisis por subgrupos se observó un mayor riesgo de infarto cardiaco entre los diabéticos (en hombres diabéticos comparando consumo de $> 1$ huevo/día con $< 1$ huevo a la semana RR 2,02; IC 95%, 1,05-3,87; en mujeres diabéticas RR 1,49; IC 95%, 0,88-2,52)
Nakamura et al., 2004, Japón (40)	Seguimiento a 14 años de 5.186 mujeres y 4.077 hombres $\geq 30$ años de edad	A mayor consumo de huevo se observaron mayores niveles de colesterol plasmático de manera dosis dependiente solamente en mujeres ( $p < 0,001$ ). En mujeres, pero no en hombres, se evidenció menor mortalidad total con un consumo de 1-2 huevos/semana comparado con ingesta de 1 huevo/día (RR 0,78; IC 95%, 0,63-0,96)

(Continua en la página siguiente)

**Tabla III (Cont.).** Estudios observacionales prospectivos de las últimas dos décadas que han evaluado la relación entre consumo de huevo, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

Autor/año/país/ referencia	Diseño	Resultados
Nakamura et al., 2006, Japón (47)	Seguimiento promedio de 10,2 años de 90.735 adultos (19.856 hombres y 21.408 mujeres de 40 a 59 años de edad en la cohorte I; 23.463 hombres y 26.008 mujeres de 40 a 69 años de edad en la cohorte II)	No se observó asociación significativa entre consumo de huevo y eventos coronarios en la población total ni en el análisis por subgrupos (diabéticos, hipercolesterolemicos, individuos en dietas bajas en colesterol, etc.)
Trichopoulou et al., 2006, Grecia (45)	Seguimiento promedio de 4,5 años de 1.013 adultos diabéticos participantes del estudio EPIC	El consumo de huevo se asoció a mayor mortalidad total (HR 1,31; IC 95%, 1,07-1,60) y cardiovascular (HR 1,54; IC 95%, 1,20-1,97) en este grupo de individuos diabéticos
Goldberg et al., 2014, Estados Unidos (66)	1.429 hombres y mujeres (hispanos, afroamericanos y blancos) con seguimiento medio de once años	Por cada huevo consumido a la semana, el riesgo de ateroesclerosis disminuyó un 11% (IC 95%, 3%-18%). No se observó asociación entre consumo de huevo y ECV clínica
Nettleton et al., 2008, Estados Unidos (31)	Seguimiento por 13 años de 14.153 adultos afroamericanos y blancos de entre 45 y 64 años de edad provenientes del estudio ARIC	El riesgo de insuficiencia cardíaca fue mayor con un mayor consumo de huevo (RR 1,23; IC 95%, 1,08-1,41 para el consumo de 1 huevo/día)
Burke et al., 2007, Australia (28)	Seguimiento por 14 años de 256 mujeres y 258 hombres, aborígenes australianos de entre 15 y 88 años	El consumo de huevos (> 2 veces por semana) se asoció a mayor riesgo de infarto cardíaco (HR 2,59; IC 95%, 1,11-6,04)
Sauvaget, 2003, Japón (37)	Seguimiento durante 16 años de 15.350 hombres (edad promedio 54 años) y 24.999 mujeres (edad promedio 58 años)	El consumo diario de huevo se asoció a un riesgo menor de mortalidad por infarto cerebral (HR 0,70; IC 95%, 0,51-0,95)
Scrafford et al., 2011, Estados Unidos (36)	Seguimiento durante casi nueve años de 6.833 hombres y 8.113 mujeres > 17 años de edad pertenecientes a NHANES III	No se observó asociación entre consumo elevado de huevo (> 7 huevos/semana) y mortalidad cardiovascular en la población general ni en el subgrupo de diabéticos. Asociación inversa entre consumo elevado de huevo y mortalidad por infarto cerebral en hombres (HR 0,27; IC 95%, 0,10-0,73)

ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

ción positiva entre consumo de huevo e insuficiencia cardíaca. Por otro lado, la mayoría de los estudios prospectivos de grandes cohortes y otros metaanálisis recientes (33,34) no han encontrado asociación entre el consumo de hasta un huevo al día y la incidencia de infarto cardíaco y cerebral en población sana.

En el estudio prospectivo de Hu (35), conocido como *Harvard Egg Study*, se analizaron datos de dos cohortes: el *Health Professionals Follow Up Study* (HPFUS), con el seguimiento de 51.529 hombres durante ocho años, y el *Nurse's Health Study*, con el seguimiento de 121.700 mujeres durante 14 años. Estos estudios no demostraron una asociación entre el consumo de huevo (hasta una unidad al día) con un mayor RCV, a excepción del subgrupo de diabéticos, en que el consumo de esta cantidad de huevo se correlacionó con una mayor incidencia de ECV.

Hasta la fecha, tres metaanálisis han evaluado la información proveniente de estos estudios prospectivos. En el metaanálisis de Rong (34), que incluyó ocho estudios de cohortes, no se observó asociación general entre el consumo de hasta un huevo al día con la incidencia de infarto cardíaco o cerebral. Sin embargo, un mayor (> 1 huevo al día) *versus* un menor consumo de huevo

se asoció a un riesgo elevado de patología coronaria entre los diabéticos (RR 1,54; intervalo de confianza [IC] 95%, 1,14-2,09). Resultados similares se encontraron en un segundo metaanálisis de 22 cohortes independientes (33): la muestra global mostró que el consumo de uno o más huevos al día no determinaba más eventos coronarios ni infarto cerebral que una ingesta de menos de un huevo a la semana. Consistente con otros estudios, este análisis observó que los diabéticos que consumían más de un huevo/día tenían un incremento del 69% en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria con respecto a aquellos diabéticos que consumían menos de un huevo a la semana (*hazard ratio* [HR] 1,69; IC 95%, 1,09-2,62). En otro metaanálisis (30), la detección de un mayor riesgo de eventos coronarios en la subpoblación de diabéticos (RR 1,83; IC 95%, 1,42-2,37) coincidió con un mayor riesgo cardiovascular en la población general (RR 1,19; IC 95%, 1,02-1,38), siendo el efecto de tipo dosis dependiente en ambas poblaciones. Los resultados de estos tres metaanálisis son discordantes y deben ser interpretados con precaución ya que los criterios de inclusión y exclusión de las cohortes analizadas difieren significativamente entre ellos.

Adicionalmente, el metaanálisis de Rong (34) observó un menor riesgo de infarto cerebral hemorrágico en asociación con un mayor consumo de huevo (RR 0,75; IC 95%, 0,57-0,99). Otros estudios han encontrado también una relación inversa entre consumo de huevo y riesgo de infarto cerebral, como ocurre con el análisis de Scrafford (basado en los datos de NHANES III [36]) (Tabla III), en donde se observó una menor mortalidad por infarto cerebral en hombres, como también lo reporta el estudio de Sauvaget realizado en japoneses (37) (Tabla III).

Por último, una revisión sistemática y metaanálisis reciente (38) concluye que no existe asociación entre el consumo de colesterol de la dieta (de cualquier fuente, no solamente aportado como huevo) y ECV, pero dada la gran heterogeneidad y falta de rigurosidad metodológica de los estudios incluidos, los autores no consideran sus resultados como definitivamente concluyentes.

A base de los 16 análisis de estudios prospectivos reportados hasta la fecha (Tabla III), solo seis de ellos han mostrado posibles efectos adversos cardiovasculares derivados del consumo de huevo en población general. En cuatro de estos trabajos, este efecto se observó solamente con ingestas iguales o superiores a un huevo al día (31,32,39,40), y solo en dos se detectó esta asociación con ingestas inferiores (28,29). Las discordancias entre los estudios pueden deberse a que muchos de estos análisis no consideraron otras posibles variables confundentes derivadas de la dieta, como consumo de otras fuentes de colesterol o la ingesta de grasas saturadas, grasas transesterificadas, fibra y calorías totales. Este punto es fundamental ya que el RCV global es modulado en forma importante por la calidad del patrón dietario general (41). De hecho, varios de estos estudios prospectivos han mostrado una asociación entre consumo elevado de huevo con dietas y estilos de vida poco saludables (35,36,39,42), los cuales podrían ser los verdaderos determinantes primarios de los resultados observados.

En resumen, la evidencia disponible muestra que no habría una asociación entre el consumo de hasta un huevo al día con la aparición de ECV en población sana. Esto podría explicarse por el escaso efecto promedio que exhibe el nivel de ingesta de colesterol dietario sobre los niveles de colesterol plasmático en la mayoría de las personas. Por otro lado, el consumo de huevo tiende a elevar simultáneamente los niveles de c-LDL y c-HDL, manteniendo sin cambios significativos la razón c-LDL/c-HDL, lo que podría explicar su escaso efecto sobre el RCV ateroesclerótico. Adicionalmente, es importante considerar que el huevo es un alimento rico en otros nutrientes y componentes bioactivos que podrían tener un efecto cardioprotector antiateroesclerótico, contrarrestando, al menos en parte, los potenciales efectos del colesterol dietario sobre el sistema cardiovascular.

Por otro lado, es importante destacar que varios estudios observacionales prospectivos de grandes cohortes (35,39,43-45), tres metaanálisis (30,33,34) y una revisión sistemática (46) han reportado una asociación positiva entre el consumo de huevo y ECV o mortalidad en población diabética, aunque existen otros estudios que no han llegado a las mismas conclusiones (36,47). Estos resultados son más difíciles de interpretar y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta asociación no han sido definidos.

## EFECTOS DEL CONSUMO DE HUEVO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR ATROESCLERÓTICO: EVIDENCIA DE ESTUDIOS CLÍNICOS DE INTERVENCIÓN

Hasta la fecha, no existen estudios de intervención randomizados y controlados que evalúen primariamente el impacto del consumo de huevo sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Los estudios de intervención disponibles son de pequeño tamaño y miden resultados intermedios, principalmente marcadores bioquímicos y factores de riesgo clínicos asociados a un mayor RCV.

## CONSUMO DE HUEVO Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS

### Consumo de huevo en individuos normocolesterolémicos

En un estudio randomizado, Katz y cols. (48) observaron que el consumo de dos huevos al día durante seis semanas no produjo alteraciones en los niveles de colesterol total, c-LDL, c-HDL ni función endotelial en 49 individuos normocolesterolémicos sanos. Por otro lado, Herron (49) evaluó la respuesta lipídica de individuos normocolesterolémicos frente a la ingesta de huevo según su clasificación como hipo o hiperrespondedores a la exposición a colesterol dietario. En este estudio, 40 hombres sanos sometidos a una dieta *Step 1* del NCEP de Estados Unidos fueron randomizados alternadamente a dos períodos de 30 días consumiendo tres huevos al día y luego placebo (sustituto de huevo, sin colesterol) separados por un periodo de tres semanas de lavado o blanqueo de la intervención inicial. Al término del estudio, los hiperrespondedores (62,5% de los participantes) no presentaron cambios en colesterol-total, c-LDL, c-HDL ni razón c-LDL/c-HDL en ninguna de las dos dietas. Por otro lado, los hiperrespondedores exhibieron elevaciones en colesterol total, c-LDL, c-HDL y en la razón c-LDL/c-HDL, aunque este último parámetro no alcanzó un nivel considerado de mayor RCV, durante el periodo de dieta suplementada con huevo. Adicionalmente, el grupo hiperrespondedor mostró aumento en la actividad de LCAT y CETP, enzimas remodeladoras de las partículas de HDL, lo que sugiere un aumento en el transporte reverso de colesterol. Este mismo grupo de investigadores había reportado previamente resultados similares en mujeres premenopáusicas, aunque en este último caso no se observó aumento en la razón c-LDL/c-HDL en aquellas mujeres clasificadas como hiperrespondedoras al aporte de colesterol dietario (50).

Posteriormente, el mismo equipo de trabajo evaluó la respuesta a una carga de colesterol en un grupo de 42 adultos mayores sanos. Los participantes fueron randomizados alternadamente a una dieta con tres huevos diarios o placebo por 30 días y separados por tres semanas de blanqueo entre las intervenciones (18). En este estudio se observaron aumentos de c-LDL y c-HDL durante el periodo de ingesta de la dieta con huevo, pero las razones c-LDL/c-HDL y colesterol-total/c-HDL se mantuvieron constantes.

Adicionalmente, se observó un aumento en el tamaño de las partículas de LDL y una mayor actividad de LCAT en los hiperrespondedores (18). Finalmente, un estudio chileno, que incluyó a 36 hombres normolipémicos o con hipercolesterolemia aislada, observó que el aporte de un huevo al día por cuatro semanas en el contexto de una dieta habitual no produjo elevaciones en los valores de colesterol total ni c-LDL, independiente de los niveles basales de colesterol plasmáticos o del genotipo de apo E (51).

### **Consumo de huevo en individuos hipercolesterolémicos**

Knopp (52) evaluó la respuesta al consumo de huevo en individuos hipercolesterolémicos (HC) o con dislipidemia mixta. En este estudio randomizado doble ciego, 162 individuos con niveles de c-LDL entre 130 y 190 mg/dl o dislipidemia mixta que adherían a la dieta Step 1/baja en grasas saturadas del NCEP recibieron dos huevos al día o placebo. Después de 12 semanas se observó que solo aquellos participantes con dislipidemia mixta sometidos a la dieta con huevo presentaron elevaciones significativas del c-LDL (aumento absoluto de 12 mg/dl), y que tanto los individuos HC como los dislipidémicos mixtos presentaron aumento del c-HDL con el consumo de huevo. Asimismo, Njike (53) observó que el aporte de dos huevos al día por seis semanas no producía elevaciones en colesterol total, c-LDL ni c-HDL ni alteraciones en la función endotelial en individuos hipercolesterolémicos, aunque la función endotelial mejoró en aquellos asignados al grupo control. Sin embargo, tres estudios previos han mostrado que el consumo de colesterol dietario en forma de huevo aumenta los niveles de colesterol total y c-LDL en individuos moderadamente hipercolesterolémicos, incluso en presencia de una restricción de grasas saturadas en la dieta (54-56).

### **Consumo de huevo en individuos con ECV ateroesclerótica**

Recientemente, Katz (57), en un estudio randomizado controlado simple ciego, analizó las consecuencias de la ingesta de un desayuno con dos huevos al día en comparación con uno elevado en carbohidratos o un sustituto de huevo durante seis semanas en 32 individuos con ateroesclerosis establecida (estenosis arterial coronaria > 50%) y que llevaban una dieta *ad libitum*. Este estudio encontró que el consumo de huevo no alteró los niveles de colesterol total, c-LDL, c-HDL ni presión arterial, ni modificó la función endotelial en comparación con los otros desayunos.

### **CONSUMO DE HUEVO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN DIABÉTICA**

Hasta la fecha, solo tres estudios han evaluado el efecto del consumo de huevo en individuos diabéticos. Pearce (58) evaluó

el papel del huevo asociado a una dieta hipocalórica hiperproteica sobre el control metabólico y de factores de RCV. En este protocolo, 65 participantes diabéticos o intolerantes a la glucosa fueron randomizados a una dieta elevada en colesterol (dos huevos/día) o baja en colesterol, aunque isoproteica (con aporte de proteína magra de origen animal). Al cabo de 12 semanas, ambos grupos mantuvieron los niveles de c-LDL y mostraron una disminución del c-no HDL, apo B y presión arterial, sin diferencias entre los grupos. Sin embargo, el grupo que consumió huevo mostró una mayor elevación en los niveles de c-HDL. Adicionalmente, ambos grupos exhibieron mejorías en el control glicémico y HOMA-IR. Asimismo, el estudio australiano DIABE-GG (*Diabetes and Egg Study*) randomizó a 140 prediabéticos o diabéticos a una dieta elevada en huevo (aproximadamente 12 huevos/semana) o baja en huevo (< 2 huevos/semana) en el contexto de una dieta baja en grasas saturadas y elevada en grasas poli- y monoinsaturadas, sin restricción calórica (59). Al cabo de tres meses, no se observaron diferencias significativas en cuanto al perfil lipídico, glicemia de ayuno, hemoglobina glicosilada ni presión arterial entre ambos grupos. Sin embargo, casi la mitad de los participantes en este estudio usaba estatinas, por lo que sería esperable que exhibieran una respuesta plasmática atenuada frente a un aumento del contenido de colesterol dietario (60). Por otro lado, en México, Ballesteros (61) no encontró diferencias en el perfil lipídico, control glicémico, PCR ni niveles de LDL oxidadas en pacientes diabéticos sometidos a un desayuno con un huevo al día en comparación con un desayuno isocalórico con avena. Adicionalmente, se detectó una disminución en los niveles sanguíneos de transaminasas y del factor de necrosis tumoral alfa en relación al consumo del desayuno con huevo, evidenciando una disminución en la inflamación subclínica de bajo grado que suele caracterizar a estos pacientes.

En base a estos estudios, es posible concluir que el consumo de huevo en el contexto de una dieta hipocalórica o baja en grasas no tendría consecuencias negativas sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRC) de diabéticos. Aunque los estudios descritos muestran potenciales beneficios o ausencia de daño al adicionar huevo a las recomendaciones dietéticas para individuos diabéticos o con SM, es importante considerar que los niveles de colesterol sanguíneo en ayunas no reflejan cabalmente el potencial RCV aterosclerótico asociado a diabetes mellitus (60). Adicionalmente, existe una discordancia entre estos hallazgos derivados de estudios de intervención a corto plazo y basados en efectos intermedios con lo observado en los estudios de grandes cohortes, donde se detectó una mayor incidencia de ECV en poblaciones diabéticas (35,39,43-45) así como una mayor incidencia de diabetes en asociación al consumo de huevo en la población general (62-64).

Es posible plantear que lo observado en los estudios de intervención está influenciado, en gran parte, por el contexto dietético global en el que se desarrollan las intervenciones con suplemento de huevo. Así, en los estudios observacionales, el elevado consumo de huevo podría ser meramente un marcador de una dieta y estilo de vida poco saludables, pero no un factor etiológico directo,

que conduce a un mayor riesgo de enfermedades crónicas. Este factor confundente es eliminado en los estudios de intervención, ya que la mayoría de ellos modifican las características de la dieta basal de los individuos, favoreciendo patrones más saludables (como la dieta *Step 1* del NCEP u otras restringidas en carbohidratos o hipocalóricas). Esta situación sugiere que los efectos del consumo de huevo sobre la salud de las personas, en especial de aquellas con un mayor RCV, serían diferentes dependiendo del patrón dietético global en el cual este alimento es consumido.

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la alta calidad nutritiva del huevo, junto con su aporte de numerosos compuestos bioactivos beneficiosos para la salud humana, este alimento puede ser considerado como un constituyente importante en la dieta de personas en todas las etapas del ciclo vital, pero podría jugar un rol aún más significativo en etapas de mayor demanda nutricional, como la infancia o el embarazo, o en aquellos más vulnerables, como los adultos mayores.

Con respecto a los resultados discordantes derivados de diferentes estudios epidemiológicos, es importante considerar que muchos de estos estudios tienen limitaciones metodológicas o no ofrecen el diseño necesario para obtener conclusiones definitivas de tipo causa-efecto. Muchos de ellos no ajustan sus análisis por otras variables de la dieta, como la ingesta de grasas saturadas y fibra, o sus encuestas de consumo de alimentos solo se realizan al inicio del seguimiento longitudinal, sin considerar los cambios en los hábitos alimentarios que podrían ocurrir con el paso de los años hasta que se presentan los desenlaces clínicos finales.

En cuanto a los estudios de intervención disponibles hasta la fecha, son de corta duración y pequeño tamaño muestral, y miden resultados intermedios. Aunque hasta la fecha sus resultados muestran que el consumo de huevo no es deletéreo para el perfil lipídico ni el RCV de las personas, esta evidencia es insuficiente para concluir con certeza que el consumo regular de huevo, sin restricciones cuantitativas, es seguro para toda la población. Para esto serían necesarios estudios mayores, randomizados y controlados (al menos en poblaciones de alto riesgo) que midan el efecto del consumo de huevo sobre efectos clínicos de relevancia como la incidencia y/o la mortalidad por enfermedades crónicas, incluidos ECV, DM2 y cáncer.

Por otro lado, un factor fundamental a considerar cuando se pretende hacer una recomendación en torno a la ingesta de huevo, o de cualquier otro alimento específico, es el patrón dietético global en el que el alimento es consumido. Dada la evidencia disponible, se puede concluir que el consumo de huevo, en el contexto de una dieta y estilo de vida globalmente saludables, podría ser recomendado en cantidades de hasta una porción diaria para la población sana. En población diabética o de elevado riesgo cardiovascular, en honor al principio de precaución y considerando que la evidencia no es concluyente aún, parece prudente no recomendar un consumo regular de huevo, o al menos evitar el consumo de su yema.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Este artículo fue realizado en base a un informe solicitado por la Asociación Chilena del Huevo, quienes otorgaron un financiamiento sin restricciones. Dicha empresa no participó en la revisión, redacción y aprobación final del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, Fisher E, Howard BV, Knopp RH, et al. Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1996;94(7):1795-800.
- Miranda JM, Antón X, Redondo-Valbuena C, Roca-Saavedra P, Rodríguez JA, Lamas A, et al. Egg and egg-derived foods: Effects on human health and use as functional foods. *Nutrients* 2015;7(1):706-29.
- Kovacs-Nolan J, Phillips M, Mine Y. Advances in the value of eggs and egg components for human health. *J Agric Food Chem* 2005;53(22):8421-31.
- Andersen CJ. Bioactive egg components and inflammation. *Nutrients* 2015;7(9):7889-913.
- Gray J, Griffin B. Eggs and dietary cholesterol - Dispelling the myth. *Nutrition Bulletin* 2009;34:66-70.
- Applegate E. Introduction: Nutritional and functional roles of eggs in the diet. *J Am Coll Nutr* 2000;19(Suppl 5):495S-8S.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1964;61:888-99.
- McNamara DJ. The impact of egg limitations on coronary heart disease risk: Do the numbers add up? *J Am Coll Nutr* 2000;19(Suppl 5):540S-8S.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesús JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2960-84.
- Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. October 2015. Disponible en: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
- Dyslipidemia IASpFGRftMo, Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, et al. Official document of the International Society of Atherosclerosis: General recommendations for treatment of dyslipidemia. Executive summary. *Clin Investig Arterioscler* 2014;26(1):33-7.
- Expert Panel on Detection, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
- Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of C, the European Atherosclerosis Society, Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217(Suppl 1):S1-44.
- Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;73(5):885-91.
- Reaven GM, Abbasi F, Bernhart S, Coulston A, Darnell B, Dashti N, et al. Insulin resistance, dietary cholesterol, and cholesterol concentration in postmenopausal women. *Metabolism* 2001;50(5):594-7.
- Goodrow EF, Wilson TA, Houde SC, Vishwanathan R, Scollin PA, Handelman G, et al. Consumption of one egg per day increases serum lutein and zeaxanthin concentrations in older adults without altering serum lipid and lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr* 2006;136(10):2519-24.
- Greene CM, Zern TL, Wood RJ, Shrestha S, Aggarwal D, Sharman MJ, et al. Maintenance of the LDL cholesterol: HDL cholesterol ratio in an elderly population given a dietary cholesterol challenge. *J Nutr* 2005;135(12):2793-8.

19. Lecerf JM, De Lorgeril M. Dietary cholesterol: From physiology to cardiovascular risk. *Br J Nutr* 2011;106(1):6-14.
20. Kim DS, Burt AA, Randalis JE, Jarvik ER, Rosenthal EA, Hatsuhami TS, et al. Novel gene-by-environment interactions: APOB and NPC1L1 variants affect the relationship between dietary and total plasma cholesterol. *J Lipid Res* 2013;54(5):1512-20.
21. Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Walden C, Wallick S, Anderson M, et al. Effects of insulin resistance and obesity on lipoproteins and sensitivity to egg feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1437-43.
22. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276(11):875-81.
23. Mutungi G, Waters D, Rattliff J, Puglisi M, Clark RM, Volek JS, et al. Eggs distinctly modulate plasma carotenoid and lipoprotein subclasses in adult men following a carbohydrate-restricted diet. *J Nutr Biochem* 2010;21(4):261-7.
24. Blesso CN, Andersen CJ, Barona J, Volek JS, Fernández ML. Whole egg consumption improves lipoprotein profiles and insulin sensitivity to a greater extent than yolk-free egg substitute in individuals with metabolic syndrome. *Metabolism* 2013;62(3):400-10.
25. Barona J, Fernández ML. Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease. *Nutrients* 2012;4(8):1015-25.
26. Fernández ML. Effects of eggs on plasma lipoproteins in healthy populations. *Food Funct* 2010;1(2):156-60.
27. Dawber TR, Nickerson RJ, Brand FN, Pool J. Eggs, serum cholesterol, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1982;36(4):617-25.
28. Burke V, Zhao Y, Lee AH, Hunter E, Spargo RM, Gracey M, et al. Health-related behaviours as predictors of mortality and morbidity in Australian aborigines. *Prev Med* 2007;44(2):135-42.
29. Mann JL, Appleby PN, Key TJ, Thorogood M. Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart* 1997;78(5):450-5.
30. Li Y, Zhou C, Zhou X, Li L. Egg consumption and risk of cardiovascular diseases and diabetes: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013;229(2):524-30.
31. Nettleton JA, Steffen LM, Loehr LR, Rosamond WD, Folsom AR. Incident heart failure is associated with lower whole-grain intake and greater high-fat dairy and egg intake in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Diet Assoc* 2008;108(11):1881-7.
32. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study. *Circulation* 2008;117(4):512-6.
33. Shin JY, Xun P, Nakamura Y, He K. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;98(1):146-59.
34. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2013;346:e8539.
35. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281(15):1387-94.
36. Scrafford CG, Tran NL, Barraj LM, Mink PJ. Egg consumption and CHD and stroke mortality: A prospective study of US adults. *Public Health Nutr* 2011;14(2):261-70.
37. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Grant EJ, Beral V. Intake of animal products and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Int J Epidemiol* 2003;32(4):536-43.
38. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102(2):276-94.
39. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: The Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):964-9.
40. Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, Kadokawa T, Hayakawa T, Kita Y, et al. Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: The National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):58-63.
41. Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Egg consumption and coronary heart disease: An epidemiologic overview. *J Am Coll Nutr* 2000;19(Suppl 5):549S-55S.
42. Zazpe I, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Wärnberg J, De la Fuente-Arrillaga C, Benito S, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease in the SUN Project. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(6):676-82.
43. Qureshi AI, Suri FK, Ahmed S, Nasar A, Divani AA, Kirmani JF. Regular egg consumption does not increase the risk of stroke and cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2007;13(1):CR1-8.
44. Houston DK, Ding J, Lee JS, García M, Kanaya AM, Tylavsky FA, et al. Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: The Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(6):430-7.
45. Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern Med* 2006;259(6):583-91.
46. Tran NL, Barraj LM, Heilman JM, Scrafford CG. Egg consumption and cardiovascular disease among diabetic individuals: A systematic review of the literature. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:121-37.
47. Nakamura Y, Iso H, Kita Y, Ueshima H, Okada K, Konishi M, et al. Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br J Nutr* 2006;96(5):921-8.
48. Katz DL, Evans MA, Nawaz H, Njike VY, Chan W, Comerford BP, et al. Egg consumption and endothelial function: A randomized controlled crossover trial. *Int J Cardiol* 2005;99(1):65-70.
49. Herron KL, Vega-López S, Conde K, Ramjiganesh T, Shacter NS, Fernández ML. Men classified as hypo- or hyperresponders to dietary cholesterol feeding exhibit differences in lipoprotein metabolism. *J Nutr* 2003;133(4):1036-42.
50. Herron KL, Vega-López S, Conde K, Ramjiganesh T, Roy S, Shacter NS, et al. Pre-menopausal women, classified as hypo- or hyperresponders, do not alter their LDL/HDL ratio following a high dietary cholesterol challenge. *J Am Coll Nutr* 2002;21(3):250-8.
51. Reyes MS, Flores I, Riveros C, Castillo O, Arteaga A, Acosta AM, et al. Apo E genotype and its relationship to the response of serum cholesterol to dietary cholesterol. *Rev Chil Nutr* 2003;30(3):255-62.
52. Knopp RH, Retzlaff BM, Walden CE, Dowdy AA, Tsunehara CH, Austin MA, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of the effects of two eggs per day in moderately hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic subjects taught the NCEP step I diet. *J Am Coll Nutr* 1997;16(6):551-61.
53. Njike V, Faridi Z, Dutta S, González-Simón AL, Katz DL. Daily egg consumption in hyperlipidemic adults - Effects on endothelial function and cardiovascular risk. *Nutr J* 2010;9:28.
54. Lichtenstein AH, Ausman LM, Carrasco W, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ. Hypercholesterolemic effect of dietary cholesterol in diets enriched in polyunsaturated and saturated fat. Dietary cholesterol, fat saturation, and plasma lipids. *Arterioscler Thromb* 1994;14(1):168-75.
55. Garber DW, Henkin Y, Osterlund LC, Darnell BE, Segrest JP. Plasma lipoproteins in hyperlipidemic subjects eating iodine-enriched eggs. *J Am Coll Nutr* 1992;11(3):294-303.
56. Edington J, Geekie M, Carter R, Benfield L, Fisher K, Ball M, et al. Effect of dietary cholesterol on plasma cholesterol concentration in subjects following reduced fat, high fibre diet. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6568):333-6.
57. Katz DL, Gnanaraj J, Treu JA, Ma Y, Kavak Y, Njike VY. Effects of egg ingestion on endothelial function in adults with coronary artery disease: A randomized, controlled, crossover trial. *Am Heart J* 2015;169(1):162-9.
58. Pearce KL, Clifton PM, Noakes M. Egg consumption as part of an energy-restricted high-protein diet improves blood lipid and blood glucose profiles in individuals with type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2011;105(4):584-92.
59. Fuller NR, Caterson ID, Sainsbury A, Denyer G, Fong M, Gerofi J, et al. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: The Diabetes and Egg (DIABEGG) study - A 3-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015;101(4):705-13.
60. Clifton PM. Does dietary cholesterol influence cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes? *Am J Clin Nutr* 2015;101(4):691-2.
61. Ballesteros MN, Valenzuela F, Robles AE, Artalejo E, Aguilar D, Andersen CJ, et al. One egg per day improves inflammation when compared to an oatmeal-based breakfast without increasing other cardiometabolic risk factors in diabetic patients. *Nutrients* 2015;7(5):3449-63.
62. Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* 2009;32(2):295-300.
63. Shi Z, Yuan B, Zhang C, Zhou M, Holmboe-Ottesen G. Egg consumption and the risk of diabetes in adults, Jiangsu, China. *Nutrition* 2011;27(2):194-8.
64. Radzeviciene L, Ostrauskas R. Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: A case-control study. *Public Health Nutr* 2012;15(8):1437-41.
65. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327(7418):777-82.
66. Goldberg S, Gardener H, Tiozzo E, Ying Kuen C, Elkind MS, Sacco RL, et al. Egg consumption and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis* 2014;235(2):273-80.