



ORIGINAL

Deficiencia de vitamina A y estado nutricional en pacientes con Síndrome de Down

C.J. Chávez^{a,*}, P. Ortega^a, J. Leal^a, A. D'Escrivan^b, R. González^c y L.E. Miranda^d

^aLaboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^bEscuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^cLaboratorio de Citogenética, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^dLaboratorio de Bioquímica Genética, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Recibido el 28 de agosto de 2009; aceptado el 20 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Deficiencia de
vitamina A;
Retinol sérico

Resumen

Introducción: La deficiencia de vitamina A (DVA) constituye un problema de salud pública a nivel mundial. Estudios epidemiológicos de prevalencia de DVA se han realizado en individuos con carga cromosómica y potencial genético acorde con la población general; no obstante, son escasos los estudios en pacientes con síndrome de Down (SD). El objetivo fue determinar la prevalencia de DVA y estado nutricional en pacientes con SD.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en 50 controles ($10,4 \pm 3,7$ años) citogenéticamente normales (CN) y 38 pacientes con SD ($8,2 \pm 4,1$ años), seleccionados aleatoriamente. Se determinó retinol sérico por HPLC según el método de Bieri, utilizando valores de referencia internacional que definen DVA $< 20 \mu\text{g}/\text{dl}$. Se aplicó el programa SAS/STAT para el análisis estadístico.

Resultados: La prevalencia de DVA en pacientes con SD fue 18,4% y en controles CN 4% (OR: 5,64; IC 95% = 1,10 – 28,93; $p = 0,03$). Los niños con SD entre 2 – 6 años mostraron una reducción significativa de los valores de retinol sérico ($p = < 0,05$). La talla y el peso en pacientes con SD se observó significativamente por debajo de individuos CN ($p = < 0,001$).

Conclusión: La alta prevalencia de DVA en individuos con SD debe ser considerada un problema de salud pública. De este modo, la trisomía del cromosoma 21 constituye un factor de riesgo asociado a DVA.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: biomolecula@hotmail.com (C.J. Chávez).

KEYWORDS

Down's syndrome;
Vitamin A deficiency;
Serum retinol

Vitamin A deficiency and nutritional status in patients with Down's syndrome**Abstract**

Introduction: Vitamin A deficiency (VAD) is a worldwide public health problem. Epidemiological studies of VAD prevalence have been conducted in individuals with chromosome load and genetic potential compared with the general population; however, there are few studies in patients with Down's syndrome (DS). The objective of this study was to determine the prevalence of VAD and analyse nutritional status in patients with DS. **Methods:** A prospective and cross-sectional study was performed, with 50 karyotypically normal (KN) individuals (10.4 ± 3.7 years old) and 38 randomly selected patients with DS (8.2 ± 4.1 years old). Serum retinol was determined by HPLC using the Bieri method, with an international reference standard to define VAD (serum retinol $< 20 \mu\text{g/dL}$). The data were analysed using the SAS/STAT statistical program.

Results: The prevalence of VAD was 18.4% in individuals with DS and 4% in KN individuals (OR: 5.42; 95% CI = 0.93 – 40.64; $p = 0.02$). Children with DS between two and six years old shown a significantly lower serum retinol ($p = < 0.05$). The patients with DS also showed a significant decrease in height and weight compared to KN ($p = < 0.001$).

Conclusions: The prevalence of VAD detected in patients with DS could be considered a public health problem. Also, the chromosome 21 trisomy represent a risk factor associated with VAD.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La vitamina A (VA) y sus derivados retinoides son micronutrientes esenciales que participan en la homeostasis de importantes procesos biológicos como visión, crecimiento, respuesta inmunitaria, reproducción, procesos de oxidorreducción, regulación de la expresión génica y neurogénesis¹⁻⁴. La deficiencia de vitamina A (DVA) es un problema de salud pública a nivel mundial, se estima que aproximadamente 127 millones de niños pertenecientes a 118 naciones tienen DVA⁵. En América Latina, la DVA es predominantemente subclínica afectando cerca de 14,5 millones de niños menores de 5 años⁶, constituyendo un factor que incrementa significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad por causa de infecciones prevalentes (enfermedades diarreicas, respiratorias y sarampión) durante la niñez^{7,8}.

Aunque existe amplia evidencia basada en estudios epidemiológicos de prevalencia de DVA en individuos normales, son escasas las investigaciones realizadas en la población con Síndrome de Down (SD)⁹; a pesar que en estos últimos existe un mayor riesgo de enfermedades infecciosas prevalentes durante la infancia⁸.

La trisomía del cromosoma 21 o SD, constituye la aneuploidía y causa de retardo mental de origen genético más frecuente a nivel mundial, que afecta aproximadamente a 1/700 a 800 nacidos vivos¹⁰. El SD se origina por la existencia de una copia extra del cromosoma 21, que involucra la sobreexpresión de 225 genes distribuidos en su región crítica (21q22.3) y en el resto de su brazo largo¹¹. Por ello, el fenotipo del SD es complejo y variable en su severidad; incluyendo: déficit cognitivo e intelectual, defectos cardiacos, hipotonía, disfunción del sistema inmunitario, riesgo incrementado de leucemia y una condición neurodegenerativa similar a la enfermedad de Alzheimer¹¹⁻¹³.

La evaluación del estado nutricional de la VA en pacientes con SD orientada en la búsqueda de DVA, puede contribuir en el análisis y reducción de desordenes nutricionales que comprometen su calidad de vida y desarrollo. Cabe enfatizar, que la DVA puede coexistir con otros factores nutricionales como la desnutrición proteicoenergética¹⁴, la anemia por deficiencia de hierro y el estrés producido por los estados infecciosos¹⁵, lo cual puede deteriorar el estado de salud de los pacientes con SD.

Dado que la DVA y el SD representan graves problemas de salud pública y social en países en desarrollo, donde es constante la ineficacia gubernamental en el suministro de alimentos y planes de seguridad social para individuos discapacitados por condiciones especiales de salud; la presente investigación tiene por objeto establecer la prevalencia de DVA y analizar el estado nutricional asociado a esta deficiencia en pacientes con SD en Maracaibo, Venezuela.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en una muestra probabilística de 90 individuos con edades entre 2 y 16 años, de ambos sexos; constituido por 50 individuos citogenéticamente normales (CN) según evaluación citogenética (femenino = 27; masculino = 23), y 40 individuos con SD (femenino = 15; masculino = 25), seleccionados al azar en sus respectivas Unidades de Educación Primaria y Secundaria localizadas en Maracaibo, Venezuela, durante el segundo semestre del año 2007. La población fue clasificada en tres grupos de edades: 2 – 6 años, 7 – 10 años y 11 – 16 años.

El presente estudio recibió la aprobación del Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la

Facultad de Medicina y la Comisión Científica del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ). Así mismo, fue aprobado por la Coordinación Regional de las Escuelas Bolivarianas de la Dirección Regional de Educación y por la Junta Directiva de las respectivas Unidades Educativas. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres y/o representantes legales. Ambos grupos fueron procedentes de los estratos socioeconómicos IV y V según la escala de Graffar modificada para Venezuela por Méndez Castellano y Méndez¹⁶.

El criterio principal de inclusión estuvo constituido por individuos CN (46 XX o XY) e individuos con SD (47 XX o XY+21) según el análisis del cariotipo de los participantes en el estudio, el cual fue realizado por especialista técnico en citogenética del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia.

La evaluación clínica fue realizada por personal médico capacitado, considerándose como criterios de exclusión: Individuos con al menos un episodio de temperatura axilar $> 37^{\circ}\text{C}$ durante los últimos 15 días, tres o más evacuaciones líquidas en menos de 24 h y/o procesos infecciosos activos. Además, se realizó examen oftalmológico para detectar signos clínicos de DVA (xerosis conjuntival o corneal, manchas de Bitot, ulceración corneal) o conjuntivitis¹⁷.

La evaluación nutricional antropométrica fue realizada por una licenciada en Nutrición y Dietética, considerando variables como edad, sexo, peso y talla, para establecer el IMC, utilizando para su análisis en individuos normales las tablas de FUNDACREDESA¹⁸. En tanto que, las variables antropométricas peso y talla en individuos con SD fueron analizadas utilizando las tablas Americanas elaboradas por Cronk et al¹⁹.

Se obtuvo una muestra de sangre por punción venosa periférica teniendo en cuenta que hubiesen transcurrido por lo menos ocho horas de ayuno. La sangre fue recolectada en 2 tubos; el primer tubo sin anticoagulante, fue sometido a centrifugación ($3000\text{ rpm} \times 10\text{ min}$) para la obtención de suero, que posteriormente fue separado en tubos Eppendorf para la determinación de retinol sérico y proteína C reactiva. El contenido de un segundo tubo con heparina fue empleado para procesar el cariotipo de los participantes del estudio. Las muestras fueron protegidas de la luz durante el procedimiento de extracción y procesamiento.

La proteína C reactiva fue analizada mediante la prueba semicuantitativa de aglutinación en placa (Wiener Lab, Argentina). Se excluyeron pacientes con proteína C reactiva positiva.

El retinol sérico fue determinado por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) según el método de Bieri et al²⁰, utilizando un equipo de cromatografía líquida (WATERS, modelo 2695, USA) con columna de fase reversa ($3,9\text{ mm} \times 150\text{ mm}$), Atlantis C18 ($4,6 \times 150\text{ mm}$ y $5\text{ }\mu\text{m}$) y un detector de absorbancia dual de rango UV (WATERS, modelo 2487, EE.UU.). Para establecer el estado nutricional de la VA, se utilizó como punto de corte de retinol sérico: $< 20\text{ }\mu\text{g/dl}$ (deficiente) según Grupo Consultivo de Vitamina A (IVACG)^{17,21,22}.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el uso del programa estadístico SAS/STAT, versión 8.1 (SAS Inst. Inc, Cary, Nc, EE.UU). Los datos fueron expresados en valores promedio \pm desviación estándar «D.S» y porcentajes. Para

estimar las diferencias entre los valores promedio de las concentraciones séricas de VA de los individuos CN y con SD, se utilizó la prueba t de Student y análisis de la varianza (ANOVA) con prueba Post hoc Games-Howell. Además, se empleó la prueba exacta de Fischer para establecer asociación entre DVA en la población estudiada. Para el análisis de riesgo, se calculó odds ratio (OR) considerando el 95% como índice de confiabilidad estadística y una $p < 0,05$ como significancia estadística.

Resultados

En el presente estudio se evaluaron 90 individuos de ambos sexos y edades comprendidas entre 2 y 16 años. Fueron excluidos 2 pacientes con SD por presentar proteína C reactiva positiva. Se analizaron 50 individuos (46 XX o XY) CN ($10,4 \pm 3,7$ años) y 38 pacientes (47 XX o XY+ 21) con SD ($8,2 \pm 4,1$ años). No se observaron síntomas o signos clínicos sugestivos de DVA o cuadros infecciosos activos en ambos grupos estudiados.

La tabla 1 muestra los valores promedio de las características antropométricas de la población estudiada. Nótese que los pacientes con SD mostraron una disminución significativa de los valores promedio de peso y talla ($p = < 0,001$). Sin embargo, el IMC se encontró en el rango de normalidad. En pacientes con SD los indicadores peso/edad y talla/edad se encontraron por encima del percentil 50 (normal).

La tabla 2 muestra los valores séricos de retinol de la población estudiada según la edad. A pesar de que los valores séricos de retinol no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los individuos CN y aquellos con SD, los pacientes con SD entre 2–6 años presentaron una reducción significativa de los valores promedio de las concentraciones séricas de retinol ($26,2 \pm 10,3\text{ }\mu\text{g/dl}$) con respecto al resto de los grupos estudiados ($p = < 0,05$).

La tabla 3 muestra la distribución de la población estudiada según los valores de retinol sérico. Nótese que la prevalencia de DVA pacientes con SD fue 18,4% ($n = 7$) y en individuos CN 3,8% ($n = 2$). Además, se observó asociación estadísticamente significativa entre la condición SD y DVA ($F = 5,25$; $p = 0,03$), con probabilidad 5,6 veces mayor de DVA en pacientes con SD (OR = 5,64; IC 95% = 1,10 – 28,93), respecto a los controles CN.

Tabla 1 Características antropométricas generales de controles CN (46 XX o XY) y pacientes con SD (47 XX o XY+21)*

Variables antropométricas	CN (n=50)	SD (n=38)
Edad (años)	$10,7 \pm 3,5$	$8,2 \pm 4,1$
Peso (kg)	$33,4 \pm 13,5$	$24,0 \pm 12,3^{**}$
Talla (cm)	$133,1 \pm 20,8$	$110,8 \pm 21,0^{**}$
IMC (kg/m^2)	$17,9 \pm 2,4$	$18,1 \pm 3,2$

CN: citogenéticamente normales; SD: Síndrome de Down.

*Datos expresados como media \pm D.S.

** $p < 0,001$.

Tabla 2 Valores promedio de retinol sérico en controles CN (46 XX o XY) y pacientes con SD (47 XX o XY + 21) según la edad*

Edades (años)	CN	n (µg/dl)	SD	n (µg/dl)
2-6	8	36,0 ± 12,0	16	26,2 ± 10,3**
7-10	18	32,8 ± 10,5	9	38,1 ± 10,8
11-16	24	38,0 ± 7,9	13	39,6 ± 14,0
Total	50	35,8 ± 9,7	38	33,6 ± 13,1

CN: citogenéticamente normales; SD: Síndrome de Down.

*Datos expresados como media ± DS

**ANOVA p = <0,05.

Tabla 3 Prevalencia de DVA* en controles CN (46 XX o XY) y pacientes con SD (47 XX o XY+21)

Retinol sérico	CN (n=50)		SD (n=38)		OR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
>20 µg/dl**	52	96,2	31	81,6	5,64	0,03***
<20 µg/dl*	2	3,8	7	18,4	(1,10-28,93)	

CN: citogenéticamente normales; IC: intervalo de confianza;

OR: odds ratio; SD: Síndrome de Down.

*DVA (<20 µg/dl).

**Vitamina A normal (>20 µg/dl).

***Prueba exacta de Fischer.

Discusión

En el presente estudio la prevalencia de DVA (18,4%) en pacientes con SD, se estima superior a la observada en individuos no afectados por el SD^{4,6-8}. Al respecto, cifras estimadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), consideran como problema de salud pública la presencia de DVA en más de un 15% de la población general^{7,17}. No obstante, es pertinente señalar que las estadísticas planteadas por la OPS y estudios previos de DVA a nivel internacional no relacionan condiciones citogenéticas anormales y DVA presentes en pacientes con SD.

La reducción significativa de las concentraciones séricas de retinol en pacientes con SD en edades entre los 2 y 6 años observada en esta investigación, pueden relacionarse con problemas de alimentación manifestados frecuentemente en el 50-80% de los casos, en este rango de edad²³. De allí que, la presencia de hipotonía y problemas de coordinación motora en pacientes con SD dificultan los movimientos de la mandíbula y control pleno del bolo alimenticio desde la boca hasta la faringe²⁴; causando disfunción en la deglución y alimentación, circunstancias que pueden favorecer la reducción de concentraciones séricas de retinol a temprana edad en pacientes con SD, y por consiguiente el aumento de DVA en esta población.

Aunque el origen de DVA en la población mundial puede ser de diversa índole, en la actualidad la ingesta inadecuada

de alimentos ricos en proVA, alteraciones en la absorción intestinal relacionadas con infestaciones parasitarias debidas a *Ascaris lumbricoides* o *Giardia lamblia*; y perdida exacerbada del micronutriente, predominan como factores causales^{7,8,15}. Sin embargo, una otra causa atribuible de DVA constituye la reducción de las concentraciones de retinol sérico en respuesta a su acción antioxidante frente a los radicales libres²⁵.

En este orden de ideas, estudios de genética molecular en individuos con SD han demostrado la existencia de un «efecto de dosis génica» que implica la sobreexpresión de genes localizados en el cromosoma 21²⁶. Entre estos, el gen que codifica la enzima súperóxido dismutasa «SOD» localizado (21q22.1) cercano a la región crítica (21q22.3) para SD²⁷, provoca un incremento de la actividad de esta enzima en varios tejidos, originando en consecuencia un aumento en la producción de radicales libres de oxígeno²⁷⁻³⁰. Este aumento brusco en las concentraciones de SOD en individuos con trisomía del cromosoma 21, constituiría además un factor importante en la reducción de las concentraciones séricas del retinol, sugiriendo que la condición citogenética alterada pueda estar vinculada con un riesgo mayor de DVA en pacientes con SD. Sin embargo, investigaciones bioquímico-genéticas en base a sobre-expresión de SOD como factor de riesgo para DVA en pacientes con SD son necesarias.

Existen otros factores que se encuentran relacionados con el riesgo de DVA, estos pueden independientemente de la condición citogenética del individuo, modificar de forma desfavorable el estado nutricional de este micronutriente en la población. Al respecto, Castejón et al (2001) señalaron que en Venezuela⁴, un país tropical donde pese a la abundancia de frutas y vegetales ricos en proVA, existen factores de riesgo en la población que conducen a DVA, entre los que destacan; pobreza, marginalidad socioeconómica, bajo nivel de escolaridad de las madres, suministro irregular de agua potable, parasitosis intestinal y alta prevalencia de desnutrición o nutrición inadecuada en la población infantil marginal; condiciones que contribuyen con las elevadas tasas de morbi-mortalidad debida a infecciones gastrointestinales y respiratorias que constituyen las causa más frecuentes de hospitalización de origen infeccioso en la población de pacientes con SD^{31,32}.

Cabe destacar que el estado nutricional del retinol y derivados retinoides, favorece el desarrollo embriológico del sistema nervioso central y neurogénesis in vivo, promoviendo la diferenciación neuronal temprana y supervivencia de las mismas, de forma que intervienen críticamente como componente de la plasticidad sináptica en el adulto, necesaria en los procesos de aprendizaje y memoria en el hipocampo³³. Además, existen estudios neuropatológicos realizados en fetos con SD³⁴ que reportan una disminución de la densidad neuronal; de modo que, el compromiso del estado nutricional de VA puede contribuir a ocasionar daño neuronal en estadios tempranos del desarrollo del sistema nervioso central, alterando eventualmente los procesos de diferenciación y supervivencia neuronal, coadyuvando en el deterioro de los procesos de memoria y aprendizaje, con probable repercusión sobre las funciones cognitivas e intelectuales de pacientes con SD³⁵.

Es relevante señalar, que la alta prevalencia de DVA observada en pacientes con SD no escapa del retroceso

nutricional que han experimentado los venezolanos como consecuencia de la crisis socioeconómica, política y cultural que vive el país, durante la cual se han sucedido diversos cambios con relación al acceso de alimentación balanceada, el control de calidad de los alimentos y la cobertura de programas sociales, que afectan a los grupos más vulnerables.

Desde el punto de vista preventivo y de salud nutricional, es obligatorio el desarrollo de programas de intervención con dietas no monótonas ricas en alimentos con proVA de consumo habitual, que representan un método eficaz y de bajo costo para mejorar la nutrición y corregir la deficiencia de este micronutriente; sin embargo, existen estudios que señalan que las modificaciones dietéticas no constituyen una estrategia que puedan normalizar el estado nutricional de la VA, por tanto debe acompañarse de suplementación periódica de VA que constituye la intervención más difundida a nivel mundial para controlar la DVA en países en desarrollo³⁶.

No obstante, aunque el uso de la suplementación de VA es una de las principales soluciones estratégicas en contra de la DVA; estudios realizados en animales reportan efectos secundarios posteriores a la administración de dosis terapéuticas y megadosis de VA, que inducen incrementos en la actividad de SOD, exacerbando las concentraciones de especies reactivas de oxígeno en el hipocampo de ratas adultas³⁷. En tanto, suplementar con VA pacientes con SD podría resultar tóxico para el hipocampo y corteza cerebral por inducción de estrés oxidativo. En consecuencia, es prudente realizar estudios terapéuticos de suplementación de VA y concentraciones de SOD en pacientes con SD, y no recomendar el uso periódico de la suplementación con VA en estos pacientes, aún con las dosis terapéuticas sugeridas por IVACG para la población normal.

En conclusión, nuestros resultados señalan que la trisomía del cromosoma 21 constituye un factor citogenético de riesgo para DVA; incluso en ausencia de otros factores de riesgo nutricionales. En consecuencia, es necesario a corto plazo: 1) promover dietas saludables, ricas en proVA en esta población; 2) orientar a los padres o cuidadores de individuos con SD acerca del consumo de alimentos ricos en este micronutriente; 3) realizar estudios de suplementación con VA y SOD en individuos con SD; 4) promover investigaciones nutricionales en pacientes afectados por enfermedades genéticas que contribuyan con las bases para el desarrollo futuro de estrategias nutrigenómicas que consoliden un tratamiento nutricional adecuado en estas poblaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia. Nuestro agradecimiento para el Instituto de Educación Especial Zulia e instituciones que colaboraron con los niños con SD, este trabajo es para ustedes.

Bibliografía

- Underwood BA. Vitamin A deficiency disorders: international efforts to control a preventable "pox". *J Nutr.* 2004;134:S231–6.
- Gatica L, Alvarez S, Gomez N, Zago MP, Oteiza P, Oliveros L, et al. Vitamin A deficiency induces prooxidant environment and inflammation in rat aorta. *Free Radic Res.* 2005;39:621–8.
- McGrane MM. Vitamin A regulation of gene expression: molecular mechanism of a prototype gene. *J Nutr Biochem.* 2007;18:497–508.
- Castejón HV, Ortega P, Díaz ME, Amaya D, Gómez G, Ramos M, et al. Prevalence of sub-clinical vitamin A deficiency and malnutrition in slum children in Maraicao – Venezuela. *Arch Latinoam Nutr.* 2001;51:25–32.
- West KP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr.* 2002;132(Suppl 9):S2857–66.
- Mora JO, Gueri M, Mora OL. Vitamin A deficiency in Latin America and the Caribbean: an overview. *Rev Panam Salud Publica.* 1998;4(3):178–86.
- Amaya-Castellanos D, Vilorio-Castejón H, Ortega P, Gómez G, Urrieta JR, Lobo P, et al. Deficiencia de vitamina A y estado nutricional antropométrico en niños marginales urbanos y rurales en el Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin.* 2002;43:89–105.
- Nojilana B, Norman R, Bradshaw D, van Stuijvenberg ME, Dhansay MA, Labadorios D, South African Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimating the burden of disease attributable to vitamin A deficiency in South Africa in 2000. *S Afr Med J.* 2007;97(8 Pt 2):748–53.
- Roizen NJ. Complementary and alternative therapies for Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11:149–55.
- Pueschel SM, Hillemeier C, Caldwell M, Senft K, Mevs C, Pezzullo JC. Vitamin A gastrointestinal absorption in persons with Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1990;34(Pt 3):269–75.
- Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:168–82.
- Gardiner K, Davison M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 2000;1 REVIEWS0002. Epub 2000 Aug 4, doi:10.1186/gb-2000-1-2-reviews0002.
- Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: Impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81:475–91 Epub 2007 Jul 19, doi:10.1086/520000.
- Lin J, Song F, Yao P, Yang X, Li N, Sun S, et al. Effect of vitamin A supplementation on immune function of well-nourished children suffering from vitamin A deficiency in China. *Eur J Clin Nutr.* 2007, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602881.
- Custodio VI, Daneluzzi JC, Custodio RJ, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Martinelli Jr CE, et al. Vitamin A deficiency among Brazilian school-aged children in a healthy child service. *Eur J Clin Nutr.* 2007, doi: 10.1038/sj.ejcn.1602962.
- Méndez Castellano H, Méndez de MC. Estratificación social. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Venez Puer Ped.* 1986;49:93–104.
- Sommer A, Davidson FR. Ancestry Accords. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Ancestry Accords. *J Nutr.* 2002;132(Suppl 9):S2845–50.
- López M, Landaeta M. Manual de Crecimiento y Desarrollo. Ed. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, FUNDACRE-DESA, SERONO. Caracas-Venezuela. 1991.
- Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics.* 1988;81:102–10.

20. Bieri JG, Tolliver TJ, Catignani G. Simultaneous determination of alpha-tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:2143-9.
21. De Pee S, Dary O. Biochemical Indicators of Vitamin A Deficiency: Serum Retinol and Serum Retinol Binding Protein. *J. Nutr.* 2002;132(Suppl 9):2895S-901S.
22. Ramakrishnan U, Darnton-Hill I. Assessment and control of vitamin A deficiency disorders. *J Nutr.* 2002;132(Suppl 9):2947S-53S.
23. Cooper-Brown L, Copeland S, Dailey S, Downey D, Petersen MC, Stimson C, et al. Feeding and swallowing dysfunction in genetic syndromes. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:147-57.
24. Faulks D, Collado V, Mazille MN, Veyrone JL, Hennequin M. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 1: aetiology and incidence. *J Oral Rehabil.* 2008;35:854-62.
25. Márquez M, Yépez C, Sutil-Naranjo R. Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E. *Invest Clin.* 2002;43:191-204.
26. Dutta S, Nandagopal K, Gangopadhyay PK, Mukhopadhyay K. Molecular aspects of Down syndrome. *Indian Pediatr.* 2005;42:339-44.
27. Casado A, López-Fernández M, Ruiz R. Marcadores de estrés oxidativo en el síndrome de Down. *Rev Med Int Sind Down.* 2005;9:18-25.
28. Ermak G, Cheadle C, Becker KG, Harris CD, Davies KJ. DSCR1 (Adapt78) modulates expression of SOD1. *FASEB J.* 2004;18:62-69.
29. Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional Supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:207-13.
30. De Haan JB, Susil B, Pritchard M, Kola I. An altered antioxidant balance occurs in Down syndrome fetal organs: implications for the "gene dosage effect" hypothesis. *J Neural Transm Suppl.* 2003:67-83.
31. Byard RW. Forensic issues in Down syndrome fatalities. *J Forensic Leg Med.* 2007;14:475-81.
32. Medrano López C, García-Guereta Silva L, Lirio Casero J, García Pérez J. Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:38-46.
33. Jacobs S, Lie DC, DeCicco KL, Shi Y, DeLuca LM, Gage FH, et al. Retinoic acid is required early during adult neurogenesis in the dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:3902-3907.
34. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature.* 1995;378:776-9.
35. Aldridge K, Reeves RH, Olson LE, Richtsmeier JT. Differential effects of trisomy on brain shape and volume in related aneuploid mouse models. *Am J Med Genet.* 2007;143A:1060-70.
36. Ramakrishnan U, Darnton-Hill I. Assessment and control of vitamin A deficiency disorders. *J Nutr.* 2002;132(Suppl 9):S2947-53.
37. De Oliveira MR, Silvestrin RB, Mello E Souza T, Moreira JC. Oxidative stress in the hippocampus, anxiety-like behavior and decreased locomotory and exploratory activity of adult rats: effects of sub acute vitamin A supplementation at therapeutic doses. *Neurotoxicology.* 2007;28:1191-9.