

# Concentraciones de lípidos séricos en niños con síndrome de Down

Lipid concentrations in children  
with Down's syndrome

ALICIA ZAMORANO V.<sup>1</sup>, MARIO GUZMAN T.<sup>2</sup>,  
MANUEL ASPILLAGA H.<sup>1</sup>, ANA AVENDAÑO B.<sup>1</sup>  
y MARTA GATICA G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Genética, Hospital Luis Calvo Mackenna y Facultad de Medicina Oriente, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Paula Jaraquemada.

<sup>3</sup> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.

The level of blood lipids in children with Down's syndrome was determined with the purpose of establishing possible differences in total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol levels with those of healthy children. LDL-cholesterol fraction was calculated. Blood samples were obtained from 66 healthy children (controls) and 72 patients who suffered from clinically diagnosed Down's syndrome. All the children were grouped according to age. The variables of body weight, height, and blood lipids gave a distribution of values that allows one to distinguish the group of children with Down's syndrome from the normal group. The values obtained for triglycerides, total cholesterol, and LDL-cholesterol ranged higher, with a constant deficit of HDL-cholesterol in all age groups. The lipid pattern encountered in the Down's syndrome patient suggests the existence of unknown, possibly genetically determined mechanisms, that provoke a disorder in lipid metabolism.

**Key words:** Down's syndrome; cholesterol; triglycerides; atherosclerosis.

## INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos en poblaciones de niños sanos muestran, al igual que en adultos, la existencia de hiperlipidemias, elevación de la presión arterial y obesidad (1). Se ha sugerido que en pacientes con síndrome de Down existe un riesgo mayor de presentar trastornos cuantitativos de las lipoproteínas séricas, que no se traduce en mayor mortalidad por cardiopatía coronaria, debido a que estos pacientes fallecen antes que esta enfermedad se exprese (2). Se le ha asignado al cromosoma 21 la existencia de un locus en la región 21q11-qter que llevaría la información para un receptor de lipoproteínas de muy baja densidad, que probablemente juegue un papel importante en los mecanismos de control del metabolismo lipídico en estos pacientes (3).

En la literatura se describen series de niños y adultos con síndrome de Down a los cuales se les ha realizado mediciones de las concentraciones séricas de triglicéridos y del colesterol y sus fracciones, obteniéndose resultados contradictorios. Así, Dörner y col. (4) encontraron que el

colesterol unido a proteínas de alta densidad (colesterol-HDL) era significativamente más bajo en individuos con síndrome de Down menores de 20 años que en los controles sanos, pero no encontraron variaciones en colesterol total y triglicéridos. Dalderup y col. (5) tampoco encuentran diferencias entre los valores de colesterol total del suero de 15 pacientes con trisomía 21 entre los 20 y los 30 años, en comparación con los de sujetos oligofrénicos, usados como controles.

Resultados similares para el colesterol total presentan Salo y col. (6) y Viikari y col. (7) en grupos pequeños de enfermos con síndrome de Down y controles deficientes mentales, pero encuentran aumento de los triglicéridos, valores bajos de colesterol-HDL y aumento de la razón colesterol-LDL/colesterol-HDL.

Nishida y col. (8), trabajando con un grupo de 20 pacientes de 8 a 43 años con síndrome de Down, tampoco encuentran variaciones en los valores de colesterol total, en comparación con controles, pero sí encuentran un aumento significativo de los trigli-

céridos. Por el contrario, Simon y col. (9) describen un aumento del colesterol total en pacientes con síndrome de Down y Nelson (10) encuentra aumento del colesterol-LDL en niños entre 2 y 11 años y medio.

En Chile no se han realizado mediciones sistemáticas de parámetros clínicos de lípidos sanguíneos en niños con síndrome de Down. En el presente trabajo se determina mediante técnicas bioquímicas el colesterol total sérico, con sus fracciones HDL y LDL y los triglicéridos en niños de diferentes edades con síndrome de Down. Se comparan los valores con niños sanos, pareados por edad y sexo.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes y controles, de edades comprendidas entre 2 meses y 20 años, en la Unidad de Genética del Hospital Luis Calvo Mackenna de Santiago. Se utilizó un protocolo común donde se consignaron datos de identificación, edad, sexo, peso, talla y los valores de las mediciones efectuadas. Se descartaron aquellos niños que estuvieran recibiendo cualquier medicamento. Setenta y dos niños eran portadores del síndrome de Down y 66 sanos. Los pacientes con síndrome de Down se seleccionaron aleatoriamente de entre los niños que se controlan en la Unidad de Genética del Hospital Luis Calvo Mackenna (menores de 15 años) y niños de la Escuela Especial 497 de la Comuna de San Miguel (mayores de 15 años). El diagnóstico del síndrome de Down fue, principalmente, clínico en pacientes con o sin estudio cromosómico. La relación peso/talla de todos los niños se comparó con la tabla de crecimiento y desarrollo establecida por el Área de Salud Norte de Santiago (11, 12).

Los controles fueron elegidos al azar entre los niños que asisten a control sano en el Consultorio Salvador Bustos (1 mes a 2 años) y en el Liceo A-90 de la Comuna de San Miguel (2 años a 20 años). Se tuvo especial cuidado de seleccionar los sujetos controles de edades y sexo equivalente a los pacientes con síndrome de Down.

Después de una detallada explicación sobre los objetivos del estudio se consiguió el consentimiento de los padres para la

obtención de una muestra sanguínea de sus hijos.

Las muestras de sangre se tomaron después de un ayuno nocturno, de 10 horas, con excepción de los lactantes, a los cuales se les autorizó una ingesta de agua con 10 g de sacarosa dos horas antes de la toma de la muestra. Las muestras fueron centrifugadas y el suero almacenado a una temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , por tiempos no mayores a 3 meses. Estudios previos hechos en nuestro laboratorio (13) han demostrado que no hay variación de los valores de colesterol total, colesterol unido a proteínas de alta densidad (colesterol-HDL) y triglicéridos en muestras mantenidas a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 6 meses. Los triglicéridos fueron analizados con el reactivo Triglicéridos GPO-PAP, método basado en la hidrólisis enzimática de los triglicéridos y transformación enzimática del glicerol liberado en dihidroxiacetón-fosfato, el que se cuantifica mediante una reacción colorimétrica (14). La determinación de colesterol total se realizó mediante el ensayo enzimático monotest colesterol CHOD-PAP (15). En este ensayo, el colesterol es liberado de sus ésteres por acción de una esterasa de colesterol y posteriormente es oxidado con formación de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la que en una reacción de peroxidación forma el 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenazona que se determina. La fracción colesterol unida a proteínas de alta densidad se obtuvo por precipitación de las lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad con ácido fosfotúngstico, y con la determinación del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad en el sobrenadante (16). Los valores de la fracción colesterol de baja densidad se obtuvieron a partir de la fórmula de Friedewald (17):

$$\text{Colesterol LDL} =$$

$$\text{Colesterol total} - \frac{\text{triglicéridos}}{5} - \text{Colesterol HDL.}$$

Para predecir riesgo coronario se calcularon las razones colesterol total/colesterol-HDL y colesterol-LDL/colesterol-HDL que han sido utilizadas en adultos (18, 19).

Los análisis estadísticos se basaron en la prueba "t" de Student y Chi cuadrado para medir diferencias entre los grupos.

## RESULTADOS

Los promedios de peso de los lactantes y de los preescolares con síndrome de Down resultaron ser significativamente menores que los pesos de lactantes y preescolares sanos. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el caso de los pacientes y controles escolares (Fig. 1.A).

La Figura 1.B muestra que las tallas de los pacientes con síndrome de Down presentan promedios estadísticos menores que los de los niños sanos a partir de la edad preescolar. El grupo total de pacientes con síndrome de Down tuvo un porcentaje de obesidad de 36,1% contra un 15,1% en los niños sanos ( $\chi^2 = 7,84$ ;  $p < 0,05$ ), determinado según la relación peso/talla para niños normales como se indica en material y métodos.

La concentración plasmática de lípidos se muestra en la Tabla I. Los triglicéridos de niños sanos mostraron una concentración promedio similar, a partir de la edad preescolar (53, 55 y 54 mg/dL). Por otro lado, los niños con síndrome de Down presentaron un aumento significativo hasta alcanzar un promedio de 164 mg/dL en la edad escolar mayor. El colesterol total tuvo un promedio estadísticamente mayor en los niños con síndrome de Down lactantes ( $p < 0,005$ ) y escolares mayores ( $p < 0,05$ ). El colesterol-HDL es la variable más homo-

génea respecto a los otros lípidos. En todos los grupos etarios de los niños sanos esta variable mostró un promedio similar (38, 34, 40 y 47 mg/dL para lactantes, preescolares, escolares menores y mayores respectivamente). En cambio, en los niños con síndrome de Down este lípido presentó promedios significativamente menores que el grupo control (28, 25, 23 y 22 mg/dL respectivamente). La fracción colesterol-LDL tuvo promedios de concentración estadísticamente mayores en pacientes con síndrome de Down. Al distribuir los valores de colesterol-LDL de ambos grupos como función del porcentaje de niños (Figura 2), se puede apreciar que la curva que se obtiene con los valores de los niños con síndrome de Down se desplaza muy a la derecha de la curva obtenida con los niños normales, llegando a tener valores sobre 200 mg/dL de colesterol-LDL.

Al calcular los índices colesterol-LDL/colesterol-HDL y colesterol total/colesterol-HDL (Tabla II), se aprecia que los pacientes con síndrome de Down presentan razones promedios más altas para ambas razones que las del grupo de niños sanos: los niños con síndrome de Down presentan valores mayores de 5, en todas las edades, contrastando con los valores presentados por los normales, cuyo promedio general fue de aproximadamente 4,2. Esto significa que en los niños con síndrome de Down el

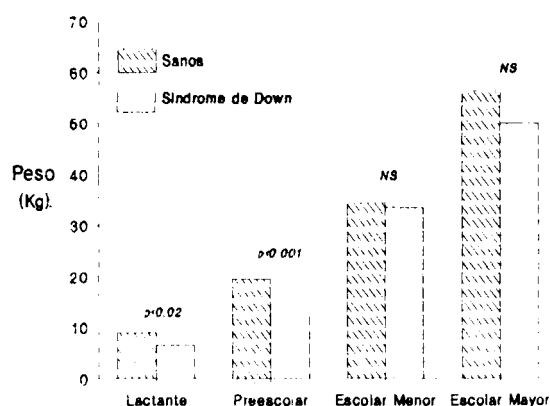


Figura 1.A: Peso de niños sanos y pacientes con síndrome de Down.

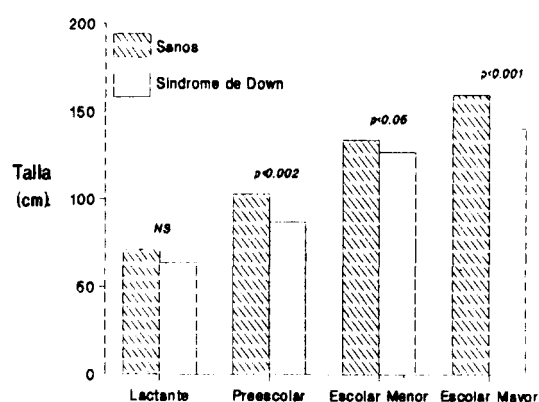


Figura 1.B: Talla de niños sanos y pacientes con síndrome de Down.

Los grupos presentados corresponden a: lactantes (6 meses a 2 años) con un número de niños sanos,  $n = 18$  y pacientes Down,  $n = 23$ ; preescolar (2 a 6 años) con un número de niños sanos,  $n = 12$  y pacientes  $n = 14$ ; los escolares menores (6 a 12 años) con un número de niños sanos,  $n = 15$  y pacientes  $n = 15$  y los escolares mayores (12 a 20 años) con un número de niños sanos  $n = 21$  y pacientes  $n = 20$ .

Las alturas de las columnas representan sus promedios. NS = no significativo.

TABLA I

Comparación de niveles sanguíneos de lípidos según grupo etario, obtenidos de niños sanos y niños con síndrome de Down

	Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Colesterol-HDL (mg/dL)	Colesterol-LDL (mg/dL)
<b>Lactantes</b>				
Sano	94 ± 53	133 ± 21	38 ± 15	75 ± 38
Síndrome Down	129 ± 95	220 ± 71***	28 ± 11*	161 ± 67***
<b>Preescolar</b>				
Sano	53 ± 20	169 ± 71	34 ± 11	64 ± 37
Síndrome Down	82 ± 29**	192 ± 38	25 ± 18	157 ± 57**
<b>Escolar menor</b>				
Sano	55 ± 20	192 ± 107	40 ± 6	58 ± 24
Síndrome Down	156 ± 107*	232 ± 93	23 ± 8***	175 ± 80***
<b>Escolar mayor</b>				
Sano	54 ± 39	168 ± 87	47 ± 11	108 ± 33
Síndrome Down	164 ± 105*	271 ± 95*	22 ± 10***	182 ± 93***

Valores de triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL se obtienen como se describe en sección material y métodos. Los valores se presentan con su desviación estándar. El número de niños que integran cada grupo, tanto sanos como con síndrome de Down, se detalla al pie de la figura 1.

En el test "t" de Student: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 y \*\*\*p < 0,005.

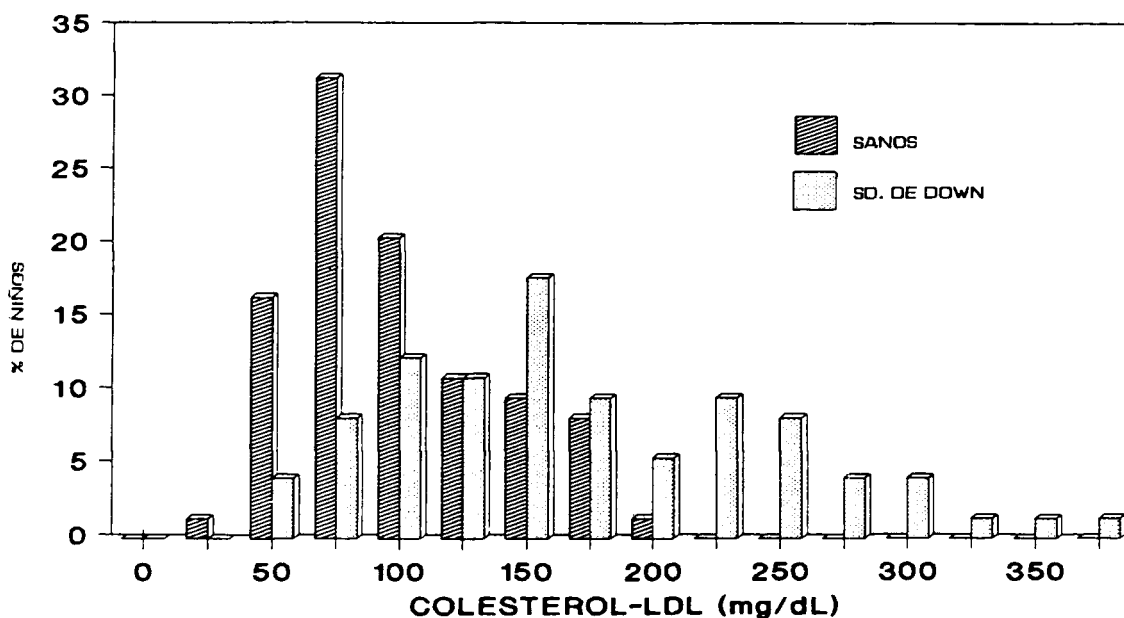


Fig. 2: Distribución de colesterol-LDL en niños sanos y niños con síndrome de Down. La determinación de colesterol-LDL se calculó como se indica en material y métodos.

colesterol-HDL se encuentra en una proporción menor a un quinto del colesterol-LDL y del colesterol total.

Treinta y cuatro de los 46 niños con síndrome de Down no obesos (74%) presentaron concentraciones de colesterol-HDL bajas (35 mg/dL) contra un 16% (9 de

56) del grupo control no obesos ( $p < 0,001$ ). Doce de los 26 niños con síndrome de Down obesos (46%) presentaron el colesterol-HDL menor que 35 mg/dL, mientras que sólo 4 de 10 de los niños obesos normales (40%) presentaron valores menores que 35 mg/dL (tabla no presentada). Esto significa que

TABLA II  
Indices clínicos en niños sanos y pacientes con  
síndrome de Down, según grupo etario

	$\frac{\text{Colesterol-LDL}}{\text{Colesterol-HDL}}$	$\frac{\text{Colesterol total}}{\text{Colesterol-HDL}}$
Lactantes		
Sano	2,0	3,5
Síndrome Down	5,7	7,8
Preescolar		
Sano	1,8	4,9
Síndrome Down	6,2	7,3
Escolar menor		
Sano	1,4	4,8
Síndrome Down	7,3	10,0
Escolar mayor		
Sano	2,2	3,5
Síndrome Down	8,2	12,3

aproximadamente los 2/3 de los niños con síndrome de Down presentaron valores menores que 35 mg/dL de colesterol-HDL contra 1/5 de los niños normales.

#### DISCUSION

Al analizar los resultados podemos inferir que los pacientes con síndrome de Down estudiados serían de talla y peso inferior a los normales en todos los grupos etarios. Sin embargo, se observó diferencia estadísticamente significativa de peso y talla en el grupo preescolar y solamente de talla en los escolares. Estos hallazgos coinciden con estudios longitudinales de crecimiento y desarrollo que describen un patrón anormal para este síndrome (20, 21). Los valores de colesterol total y de colesterol-LDL de pacientes con síndrome de Down aparecen, en general, significativamente más elevados que los controles. Basándonos en los valores nacionales de niños sanos (22) y los datos internacionales recomendados para lípidos séricos en la infancia proporcionados por el Statement Americano 1986 (23), podemos inferir que en los pacientes estudiados se encontraron valores del colesterol-total superiores a 200 mg/dL en el 43,3% de los lactantes, en el 14,2% del grupo preescolar que aumentó a 31,2% en los escolares

menores y a 65% en los mayores. La fracción colesterol-LDL presentó un 65,2%, 21,4%, 56,2% y 70% respectivamente. En promedio los controles presentaron cifras anormales alrededor de un 6%. Es importante destacar que los valores encontrados por Milos y col. (22) en niños entre 6 y 15 años, aparentemente sanos, son bastante similares a nuestros controles, a excepción de los triglicéridos, que fue inferior en el 26% de los casos. Estos resultados difieren de los presentados por otros autores (4, 10). Probablemente estas diferencias se deban a la metodología empleada: todos los trabajos con excepción del de Dörner (4) toman como controles pacientes siquiátricos con retardo mental institucionalizado y utilizan diferentes métodos para las determinaciones. Los valores asignados al grupo de lactantes posiblemente no correspondan a los valores reales por la ingesta de 10 g de sacarosa 2 horas antes de la toma de muestra. La glucosa producida se metaboliza provocando un aumento del acetyl-CoA y por ende un estímulo en la síntesis de triglicéridos y colesterol, pero son comparables entre sí, ya que la ingesta se dio a niños sanos y pacientes. El hecho de encontrar un aumento en los valores de colesterol-LDL y una disminución homogénea del colesterol-HDL es más coincidente con lo descrito en los trabajos de Dörner, Simon y Nelson (4, 9, 10). Es interesante destacar que la fracción de colesterol-HDL aislada fue la que permitió discriminar mejor ambos grupos. Si se la relaciona con otros parámetros, como en las razones colesterol-LDL/colecsterol-HDL y colesterol total/colecsterol-HDL, se obtienen valores significativamente más altos que los controles, lo cual pudiera tener un valor pronóstico para etapas posteriores (más adultas). Arteaga y col. (24) consideran que en adultos la relación colesterol total/colecsterol-HDL puede considerarse como el mejor indicador de riesgo coronario en Chile. Los valores elevados de estos índices podrían sugerir presencia de lesiones prematuras de aterosclerosis. Los estudios anatomopatológicos en pacientes con síndrome de Down (niños o adultos jóvenes) son escasos, con casuísticas muy bajas en el extranjero e inexistentes en Chile. Mos y col. (25) revelaron la presencia de

lesiones preateromatosas en niños con síndrome de Down, entre los 10 y 16 años.

El patrón lipídico presentado nos sugiere que probablemente deben existir en el paciente con síndrome de Down múltiples mecanismos no conocidos, determinados genéticamente, que provoquen un desarreglo del metabolismo lipídico. La existencia de una correlación positiva entre el déficit de una apoproteína y la aparición de una alteración del metabolismo lipídico ha permitido descubrir la etiología genética de algunas dislipidemias (26, 27). Los factores genéticos no sólo afectan a varios tipos de dislipidemias, sino también a variaciones encontradas en la población normal (28). Nos llamó la atención comprobar mediante análisis estadístico que no existía una correlación positiva entre obesidad y valores lipídicos alterados en estos pacientes, lo cual orienta al sustrato genético subyacente en esta alteración.

Existe consenso en nuestro medio que el diagnóstico de alteraciones metabólicas de los lípidos es insatisfactorio en edades pediátricas; nos parece muy loable saber que se está realizando un estudio de lípidos séricos en niños sanos, para la confección de tablas de valores de lípidos y lipoproteínas como las que se usan en otros países. Las tablas extranjeras habitualmente usadas en pediatría (23, 29) muestran una población con raíces étnicas anglosajonas o negroides muy diferente a la mezcla amerindia presente en los estratos medios y bajos en Chile. Estos estudios nos permitirán conocer valores apropiados a las características genéticas de la población nacional y de su adecuación al medio en que vive, que es un factor trascendente como lo preconiza Goldstien (30).

No fueron considerados en este trabajo factores como dieta y actividad, ya que suponemos que al ser elegida la muestra al azar y al no estar sometida a una preparación previa, estos factores afectarían por igual a ambos grupos, considerando, además, que pacientes y controles fueron elegidos de un nivel socioeconómico similar. La muestra estudiada es relativamente pequeña, aunque 3 a 4 veces mayor que la de algunos de los trabajos publicados (6, 7, 8) y posee un sustrato genético diferente.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores hacen público su reconocimiento y gratitud a las siguientes personas e instituciones:

- Dr. Antonio Arteaga Ll., por su valiosa colaboración durante el planteamiento de este proyecto.
- Sra. María Gutiérrez S., auxiliar paramédico, por su asistencia en esta investigación.
- Laboratorio Boehringer Mannheim GmbH Diagnóstica, por la donación de los reactivos usados en nuestras mediciones.

#### REFERENCIAS

1. BERENSON, G.S.; SRINIVASON, S.R.; FREEDMAN, D.S.; RADHOKRISHNAMURTHIG, B.; DALFERES, E.R. (1987) Review: Atherosclerosis and its evolution in childhood. *Am. J. Med. Sci.* 294: 429-440.
2. OSTER, J.; MIKKELSEN, M.; NIELSEN, A. (1975) Mortality and life-table in Down's syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 64: 322-326.
3. GROUCHY, J.; TURLEAU, C. (1984) Clinical Atlas of Human Chromosomes. 336-349. John Wiley and Sons. 2nd. Edition.
4. DORNER, K.; GAETHKE, A.S.; TOLKSDORF, M.; SCHUMANN, K.P.; GUSTMANN, H. (1984) Cholesterol fractions and triglycerides in children and adult with Down's syndrome. *Clin. Chim. Acta* 142: 307-311.
5. DALDERUP, L.M.; AFFOURTEL-LEEJW, P.A.; VAN-DER SPEK, G.H.; KELLER, G.H.; DUIN, H.J.; IONGH, H. (1966). Serum ureic acid and cholesterol levels in mongoloid and nonmongoloid oligophrenics. *Br. J. Psychiatry* 112: 91-94.
6. SALO, M.K.; SALAKIVI-JOAKKOLA, T.; KIVIMAKI, T.; NIKKARI, T. (1979) Plasma lipids and lipoproteins in Down's syndrome. *Scand. J. Clin. Invest.* 39: 485-490.
7. VIKARI, J.; LEHTONEN, A.; AITASALO, K.; OINONEN, S. (1978) Plasman lipidit Down in syndroomasa. *Sos Lääket Aikak* 15: 15-17.
8. NISHIDA, Y.; AKAOKA, I.; NISHIZAWA, T.; MARUKI, M.; MARUKI, K. (1977) Hyperlipidemia in patients with Down's syndrome. *Atherosclerosis* 26: 369-372.
9. SIMON, A.; LUDWING, C.; GOFMAN, J.W.; CROOK, G.H. (1954) Metabolic studies in mongolism; serum protein-bound iodine, cholesterol and lipoprotein. *Am. J. Psychiatry* 111: 139-142.
10. NELSON, T.L. (1961) Serum protein and lipoprotein fractions in mongolism. *Am. J. Dis. Child.* 102: 115-120.
11. PATRI, A.; SEPULVEDA, H.; VALENZUELA, C.; CORTES, O. (1984) Estudio de seguimiento longitudinal de niños de 0 a 6 años. Antropometría del niño chileno de 0 a 6 años. Andrés Bello, Santiago.
12. AVENDAÑO, A.; VALENZUELA, C. (1988) Seguimiento longitudinal de crecimiento y desarrollo de 6 a 20 años de edad. *Pediatría* 31: 4-58.
13. MARINCOVICH, B. (1990) Modificaciones fisiológicas en el ambiente antártico. *Boletín Antártico Chileno.* 10: 10.
14. WAHLEFELD, A.W. (1974) Bergmeyer Methoden der enzymatischen Analyse. 3ra. Ed. Tomo II. Verlag Chemie - Weinheim, p. 1978.

15. KAHERMANN, R. *et al.* (1984) Multicentre study of a new enzymatic method of cholesterol determination. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 22: 245-251.
16. LOPES-VIRELLA, M.F. *et al.* (1977) Monotest Cholesterol high performance and peridochrom cholesterol, CHOD-DAP method. *Clin. Chem.* 23: 882-884.
17. FRIEDEWALD, W.T. *et al.* (1972) Calculation of LDL-cholesterol. *Clin. Chem.* 18: 499-501.
18. IOVINE, E.; MOLLERACH, M. (1980) Lípidos y lipoproteínas en la clínica. Ed. Buenos Aires.
19. ARTEAGA, A.; DONOSO, V.; ARAVENA, M.; ACOSTA, A.M. (1983) Estudio del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en población chilena. *Rev. Méd. Chile.* 111: 115-123.
20. THELANDER, H.E.; PRYOR, H.B. (1966) Abnormal patterns of growth and development in mongolism: An antropometric study. *Clin. Pediatr.* 5: 493-501.
21. CRONK, C.E. (1978) Growth of children with Down's syndrome: Birth to age 3 year. *Pediatrics.* 61: 564-568.
22. MILOS, C.; CASANUEVA, V.; CAMPOS, R.; CID, X.; SILVA, V.; RODRIGUEZ, W. y RODRIGUEZ, M.S. (1990) Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una población de escolares chilenos: I parte: lípidos séricos en 552 niños y adolescentes de 6-15 años. *Rev. Chil. Pediatr.* 61: 67-73.
23. WEIDMAN, W.; KWITEROVICH, P. (1986) Diagnosis and treatment of primary hyperlipidemia in childhood. *Circulation* 74: 1181A-1191A.
24. ARTEAGA, A.; MARCHANT, E.; FAJURIN, A. *et al.* (1989) Lípidos séricos, subfracción del colesterol de HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> y apolipoproteínas A<sub>1</sub> y B como predictores de enfermedad coronaria definida por coronariografía. *Rev. Méd. Chile.* 117: 1095-1101.
25. MOS, T.J.; AUSTIN, G.E. (1980) Pre-atherosclerotic lesions in Down syndrome. *J. Ment. Defic. Res.* 24: 137-141.
26. ALDONS, L. (1988) Genetic factors affecting blood lipoproteins: the candidate gene approach. *J. Lipid. Res.* 29: 397-421.
27. HEGELE, R.A.; BRESLOW, J.L. (1987) Apolipoprotein genetic variation in the assessment of atherosclerosis susceptibility. *Genetic. Epidemiol.* 4: 163-184.
28. STANBURY, J.B.; WYNGAARDEN, J.B.; FREDRICKSON, D.S. (1983) The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York.
29. Cardiovascular profile of 15.000 children of school age in three communities, 1971-1975. Bogalusa, Rochester, Muscatine. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. DHEW. 1978, 28-29.
30. GOLDSTIEN, H.; TANNER, J. (1980) Ecological considerations in the creation and the use of child growth standards. *Lancet* 1: 582-586.

