



## Down Sendromlu Bireylerde Beslenme

Kardelen Yoldaş<sup>1</sup>, Yasemin Yılmaz<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, (ORCID: 0000-0001-9632-9908), [kardelen.yoldas@gmail.com](mailto:kardelen.yoldas@gmail.com)

<sup>2</sup> İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0003-2190-073X), [yasemin.yilmazer@izu.edu.tr](mailto:yasemin.yilmazer@izu.edu.tr)

2

(İlk Geliş Tarihi 25 Kasım 2021 ve Kabul Tarihi 31 Mart 2021)

(DOI: 10.31590/ejosat.831542)

**ATIF/REFERENCE:** Yoldaş, K & Yılmaz, Y. (2021). Down Sendromlu Bireylerde Beslenme. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (23), 617-626.

### Öz

Down sendromu (DS) mental retardasyonla birlikte fiziksel problemlerin de görüldüğü 21. kromozom anomalisidir. DS'li bireyler lösemi, konjenital kalp hastalıkları, görme ve işitme problemleri, obezite, hipotoni, uyku apnesi, anemi, çölyak hastalığı gibi organ işlevlerinde sorunlar sonucu birçok hastalığa yatkındır. Obezite prevalansında artışın endokrin sebepleri olmakla beraber, beslenme düzeni de bu durumu etkilemektedir. DS'li bireylerin büyüme ve gelişmeleri normal bireylere göre daha yavaş ilerlemektedir. DS'li bireylerde hipotoni varlığı, diş problemleri ve ağız anatomisi farklılıkları sonucunda oluşan çiğneme, emme ve yutma problemlerine bağlı olarak besin seçimleri ve katı besine geçiş süresi değişmektedir. Aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla makro ve mikro besin ögesi alımlarında önemli farklılıklar vardır. Metabolik değişimler sonucu mikro besin öğelerinin biyokimyasal incelemelerinde vitamin ve mineral değerlerinde çoğunlukla yetersizlikler görülmüştür. DS'li bireylerde besin takviyeleri olarak kurkumin, epikateşin-3-gallat, resveratrol ve hidroksitirozolun uygun miktarlarda tüketimi hastalıkların oluşma riski azaltılırken, yeterli ve dengeli beslenme ile büyüme, gelişme ve yaşam kalitelerinde artış sağlanmaktadır. Bu derlemede DS'li bireylerde sık gözlenen hastalıklar ve bu hastalıklara özgü beslenme önerilerine değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Down Sendromu, Beslenme, Diyet, Obezite

## Nutrition in Individuals With Down Syndrome

### Abstract

Down syndrome (DS) is the 21st chromosome anomaly with mental retardation as well as physical problems. Individuals having DS are prone to many diseases such as leukemia, congenital heart disease, vision and hearing problems, obesity, hypotonia, sleep apnea, anemia, celiac disease as a result of problems in organ functions. Although there are many endocrine causes to increase in the prevalence of obesity, the nutritional order also affects this condition. The growth and development of the individuals with DS proceeds slower than that of the normal population. Depending on the chewing, sucking and swallowing problems that occur as a result of hypotonia, dental problems and oral anatomy differences in individuals with DS, food choices and the time of transition to solid food vary. There are significant differences in intake of macro and micro nutritional elements compared to healthy individuals of the same age. The result of metabolic varieties, biochemical examinations of the micronutrients show some inadequacies in the value of vitamins and minerals. In the individuals with DS, while usage of curcumin, epicateşin-3-gallat, resveratrol and hydroxytyrosol as supplements has prevented the development of some diseases, the appropriate food choices specified to their diseases has increased their growth, development and the life quality. In this review, common diseases observed in individuals with DS and nutritional recommendations specific to these diseases are mentioned.

**Keywords:** Down syndrome, Nutrition, Diet, Obesity

\* Sorumlu Yazar: [yasemin.yilmazer@izu.edu.tr](mailto:yasemin.yilmazer@izu.edu.tr)

## 1. Giriş

Down sendromu (DS) 1866 yılında Langdon Down tarafından tanımlanmıştır (Langdon-Down J. 1866). DS mayoz bölünme esnasında mayoz-1 veya mayoz-2 evresinde homolog kromozomlarının ayrılmasında veya kardeş kromatitlerin erken ayrılması sonucunda, üç adet 21. kromozom varlığı ile oluşmaktadır. DS'li genin karyotipi; 47, XX ya da XY, +21 şeklinde gösterilir. DS epidemiyolojisinde, dünya çapında canlı doğumların 800-1000'de 1'inde gözlenirken, Türkiye'de her yıl 1500 DS'li bireyin doğduğu bildirilmiştir (Sherman SL vd. 2007; Weijerman M.E. vd. 2010; Oster-Granite M.L. vd. 2011; Görmez A vd. 2016). 1954 yılı öncesi DS'li bireyler 30 yaşlarına kadar yaşarken şu an 60'lı yaşlara kadar yaşayabilmektedir (Lott I.T. vd. 2019). DS'li bireyler tipik olarak kısa boylu, ufak ve yassı kafalı, kısa ve geniş enseli, palmar çizgili, düz burunlu, ayırık ve çekik gözlü ve kulakların kafaya göre normalden düşük görüntülere sahiptir. DS özellikle hipotoni ve entelektüel yetersizlik ile karakterizedir; ayrıca intrauterin veya ekstrauterin gelişme gerilikleri, kalp hastalıkları ve gastrointestinal hastalıkların da görülebildiği bir trizomidir (Diamandopoulos K. vd. 2018). DS'li bireylerin IQ seviyeleri 30-70 arasındadır (Bull MJ. 2011; Mégarbané A. vd. 2013). DS'de entelektüel yetersizlikten kaynaklanan yavaş öğrenme, konsantrasyon kaybı ve anksiyete riski artabilmektedir. Eğitimle IQ seviyeleri artırılarak, DS'li bireylerdeki rastlanan bu semptomlar en aza indirilebilir (Grealish K.G. vd. 2020). Beslenme durumlarının saptanması ve bu problemlere uygun beslenme ile yaşam kalitesi artırılır.

## 2. Risk Faktörleri

Maternal olarak özellikle anne yaşının 35 ve üzeri olması trizomi riskini artırırken, folat ve B12 yetersizliği sonucu metilasyon döngüsündeki değişim, sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı ile mikrosirkülasyon bozulması, düşük sosyoekonomik duruma bağlı yetersiz beslenme, maternal obezite ile de trizomi 21 ilişkilendirilmiştir (Hunter J.E. vd. 2013; Hildebrand E. vd. 2014; Coppédè, F. 2016; Gu Y. 2017; Coppédè F. vd. 2019; Cuckle H. vd. 2019; Hussamy D.J. vd. 2019; Keen C. vd. 2020). Paternal olarak hava kirliliğindeki ince partiküllere (PM 2,5) maruziyet; kırmızı ve işlenmiş et, tereyağı, yüksek yağlı süt, rafine tahıllar, pizza, atıştırmalıklar, yüksek enerjili içecekler ve tatlılar içeren yetersiz ve dengesiz beslenme ile trizomi 21'in ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Paternalerde vücuda alınan günlük enerjinin %35 yağ, 300 mg/gün kolesterol ile sınırlandırılması ve şeker içeriğinin azaltılması ile oluşturulan beslenme düzeninin tirozimi riskini azalttığı bildirilmiştir (Jurewicz J. vd. 2015; Jurewicz J. vd. 2016).

## 3. Down Sendromu ve İlişkili Hastalıklar

DS'li bireylerin %84'ünde işitme kaybı, %65'inde obstrüktif uyku apnesi, %56,8'inde görme problemleri, %55'inde disfaji, %50'sinde hipotiroidizm ve Hashimoto hastalığı, %44'ünde konjenital kalp hastalıkları, %34-40'ında solunum yolu ve immün yetmezliklerindeki enfeksiyonlara bağlı ölümler, %10,5'unda demir (Fe) anemisi, %10'unda geçici anormal miyelopoez, %7-16'sında otizm, %6'sında gastrointestinal anomaliler, %5,4'inde çölyak hastalığı, %5-8'inde nöbetler ve %2,8'inde ortopedik problemler, 65 yaş üzerindekiilerse %68-80'inde demans gözlenmiştir (Bull MJ 2020).

## 3.1. Kalp ve Kas Hastalıkları

DS'li bireylerde kalp hastalıklarının görülme sıklığı %40-50 arasındadır; konjenital tipi kalp hastalıkları ise %35 ile en sık gözlenen tiptir. Konjenital olarak en sık atriyoventriküler septal defekt gözlenirken; izole ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt ve fallot tetralojisi de gözlenmektedir (Körten MA vd. 2016). Konjenital kalp hastalıkları DS'li bireylerde yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkarak mortalite ve morbiditeden sorumlu en yaygın durumdur (Akhtar F. vd. 2020). DS'li bireylerde kalp mitokondrisinde bozulmuş oksidatif yolaklar ve redoks tepkimeleri ile konjenital kalp hastalığı ilişkilendirilmiştir. Kalp hastalıkları varlığında enfeksiyonlar mortalite riskini artırırken, aşı uygulanması enfeksiyona bağlı mortalite riskini azaltmaktadır. Bununla birlikte, kalp hastalıklarına bağlı olarak enerji gereksinimi artmaktadır. Artan enerji gereksinimini karşılamak için ek besin desteği yapılması gereklidir; böylece büyümenin devamlılığı sağlanmaktadır (Hagau N. vd. 2010; Rodrigues BS. vd. 2012; Mazurek D. vd. 2015). DS'li bireylerde sık karşılaşılan hipotoninin, 21. kromozomda kodlanan Tip VI kolajeninin A1 ve A2 zincirlerinde oluşan aşırı ekspresyondan kaynaklandığı bildirilmiştir (Foley C. vd. 2019). DS'li bireylerde hipotoni varlığında motor becerilerde azalma ve gelişimsel gecikme, çiğneme ve yutma problemleri, kas güçsüzlükleri, sindirim ve diş problemleri gözlenirken, hipotoninin kalp kasında olmasıyla DS'ye bağlı konjenital kalp hastalıkları görülmektedir (Dey A. vd. 2013).

## 3.2. İmmün Sistem Hastalıkları

Lösemi riski DS'li bireylerde normal popülasyona göre 15-20 kat fazladır (Çoğulu Ö. 2018). DS'li çocuklarda timüs küçüklüğü ve buna bağlı olarak T ve B lenfositte azalma ile zayıf immünite ilişkilendirilmiştir. Sağlıklı çocuklara kıyasla 5-16 yaş aralığında T lenfositlerin serumda yarı yarıya daha düşük olduğu bildirilmiştir. DS'li bireylerde hafif orta derecede azalmış T ve B hücre sayısı, bebeklik döneminde lenfosit artışı olmaması, aşılama antikor yanıt azlığı, tükürükte azalmış immüno globülin A ve azalmış nötrofil kemotaksite gözlenmektedir. Artmış apoptoz mekanizmaları ile DS'li bireylerde erken yaşlanma ve 25 yaş sonrası çinko (Zn) eksikliği artmaktadır. DS'li bireylerde alt solunum yolu enfeksiyonları ve alerjik hastalıklara yatkınlık fazladır (Ram G. vd. 2011; Çoğulu Ö. 2018; Yu Y.E. vd. 2020). Çetiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serumda düşük interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- $\alpha$  ile zayıf bir anti-enflamatuar yanıtın DS'li hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığın nedeni olabileceği bildirilmiştir (Çetiner S. vd. 2010).

## 3.3. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

DS'li bireylerde yapısal farklılıklara bağlı gelişen gastrointestinal sistem (GİS) hastalıklarından kabızlık, çölyak, annüler pankreas, duodenal atrezi, hirschsprung hastalığı, imperfore anüs, özofagus atrezisi, gastroözofajial reflü (GÖR) ve mide çıkışı darlığı en sık görülen GİS problemleridir. Enterik sinir sistemindeki gelişimsel anomalilerden ve sık yatar pozisyon tercihlerinden dolayı GÖR riski artmıştır (Holmes G. 2014; Çoğulu Ö. 2018). DS'li 1027 bireyin 10 yıl boyunca GİS hastalıklarının incelendiği bir çalışmada %49'unda kabızlık, %22'sinde intestinal parazitler, %14'ünde GÖR, %5'inde sindirim sistemi malformasyonları, %3'ünde çölyak hastalığı, %3'ünde safra taşı ve %3'ünde peptik ülser varlığı bildirilmiştir (Bermudez B.E. vd. 2019). DS'de kabızlığın sebebi hipotiroidizm, hirschsprung hastalığı, hipotoni varlığı sonucu düz

kaslardaki kasılmaların azalması veya idiopattiktir (Çoğulu Ö. 2018; Robertson J. vd. 2018).

### 3.4. Obezite

DS'li bireylerde normal popülasyona göre obezite riski artmıştır. DS'li bebekler (0-2 yaş) hipotoni ve doğuştan kalp kusurları varlığında beslenme güçlükleri yaşar, bu durumda diyetlerine ek enerji ihtiyacı oluşur. Diyet enerjisinin artırılması sonucu DS'li bebeklerin obezite riski de artmış olur. Beden kitle indeksi (BKİ) artışı ile uyku apnesi şiddeti de artmış durumdadır (Tamayo C. vd. 2015; Basil J.S. vd. 2016). DS'li bireylerde azalmış kemik kütlesi, yağsız hücre sayısı ve fiziksel aktivite; artmış yağ hücre sayısı, BKİ, leptin seviyeleri, yüksek enerjili düşük besin değerli besin tüketimi ve hipotiroidizm varlığı obezite ile ilişkilendirilmiştir (Bertapelli F. vd. 2016). Leptin seviyeleri DS'li obez çocuklarda, DS'siz obez çocuklara kıyasla daha yüksek iken iki grubun da aynı BKİ'ye sahip oldukları gözlenmiş, bu durum leptin direnci varlığını düşündürmüştü; DS'li bireylerde leptin direnci varlığı ile artmış yağlanma riski ilişkilendirilmiştir (Bjergved L. vd. 2014; Ravel A. vd. 2020; Yamanaka E. vd. 2020). Artmış yağ hücresi sonucu DS'li bireylerde leptin artışının kanser riskini artırıcı, adiponektin artışının ise alzheimer riskini artırıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir (Nixon D. 2018). Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile ilişkili siroz, DS'li obez çocukların %82'sinde ve obez olmayan DS'li çocukların %45'inde bulunur. DS'li bireylerde obezite varlığı ile artmış BKİ, trigliseritler, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve leptin seviyeleri ile NAYKH arasında ilişki kurulmuştur (Valentini D. vd. 2017). DS'li çocuklarda, obez olmasalar dahi total kolesterol, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri DS'siz kardeşlerinden daha yüksekken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri daha düşüktür. DS'li kadınlarda DS'siz kadınlara göre gövdede artmış yağ ve yetersiz yağsız vücut kütlesinin olduğu bildirilmiş, bu sebeple metabolik sendrom riskleri artmıştır (Ravel A. vd. 2020).

### 3.5. Diş ve Çiğneme Problemleri

DS'li bireylerde gecikmiş diş patlaması, küçük ve eksik diş, ağız yapısına göre büyük dil, çiğneme, ordotonti, dişeti problemleri ve çürükler sık gözlenir (Demir D. vd. 2013). Bu durumlar beslenmelerini olumsuz etkilemektedir. DS'li bireylerdeki çiğneme problemlerinden dolayı ailelerin yumuşak besinler hazırlama eğilimlerinin arttığı bildirilmiştir (AlJameel A.H. vd. 2020). DS'li bireylerin karyojenik diyet eğilimi artmıştır; bu durum ağız pH'sının 5,5'un altına düşmesine sebep olarak diş çürükleri riskini artırır (Çoğulu Ö. 2018). Diş çürüğü varlığında katı besinlerin tüketimi ile çiğneme ve yutma problemleri oluşarak öfke, kuma ve yetersiz beslenme gözlenebilmektedir (Anil M.A. vd. 2019).

### 3.6. Nörolojik Hastalıklar

DS'li bireylerde nörolojik değişimler sonucu dikkat eksikliği, konuşma problemleri, entelektüel yetersizlik, epilepsi, otizm, hipotoni, inme ve uyku apnesi daha sık gözlenir. DS'li çocuklar ve ergenlerde gri ve beyaz cevherin azalması sonucu beynin toplam hacmi sağlıklı yaşlılarına göre %11 daha küçüktür (Rafii MS vd. 2019). DS'li fare modellerinde değişen genler sonucu artan nörotransfer inhibisyonu ile nörojenezde, sinaptik iletimde ve hücre sinyal yollarında iletim sorunlarına sebep olur. Bu durum da öğrenme, hafıza ve beyin gelişiminde geriliklere yol açar (Lana-Elola E. vd. 2011). Bir başka çalışmada DS hücre adezyon molekülü (DSCAM) in vitro olarak hipokampal

nöronlarda aşırı ekspresyona uğrayarak dendrit dallanmasını inhibe ettiği bildirilmiştir (Alves-Sampaio A. vd. 2010). 5' adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) glikoz, kolesterol ve lipid metabolizmalarını düzenleyerek hücre enerji dengesinde rol alan anahtar bir moleküldür (Kismiroğlu C. vd. 2020). DSCAM ile netrin hücreler birleşerek dendrit ve akson artışında azalış gözlenirken, AMPK birleşmeyi engelleyerek netrin-1'de artış sonucu beyin gelişimindeki geriliğin ilerlemesini önler (Zhu K. vd. 2013). 21.kromozomda kodlanan amiloid öncüsü protein (APP) geninin anöploidi sonucu aşırı ekspresyona uğraması, beyinde ve serumda APP birikimine ve sinir hücrelerinde iletim sorunları yol açarak, 40 yaş üzeri DS'li bireylerde Alzheimer hastalığı riskinde artış gözlenir (Chen X.Q. vd. 2018; Alhajraf F. vd. 2019; Lott I.T. vd. 2019). APP'nin aşırı ekspresyonuna ek olarak DS'de erken yaşta Alzheimer hastalığının sebebi olarak immünite de disfonksiyon ve artmış epigenetik yaşlanma bildirilmiştir (Çoğulu Ö. 2019). Kalsinörin düzenleyicisi 1 (RCAN1) 21.kromozomda kodlanmakta ve nörofibril yumağı oluşturarak DS'li bireylerde Alzheimer hastalığına öncülük etmektedir (Martin KR. vd. 2012). Bir başka hipotezde DS'li bireylerde artmış reaktif oksijen molekülleri ile Alzheimer ilişkisi kurulmuştur (Gueant J.L. vd. 2005; Licastro F. 2006; Anronarakis SE vd. 2020). DS'li bireylerde Alzheimer'ın 45 yaşında prevalansı %15 iken bu oran 65 yaşından sonra yaklaşık %75'e yükselir (Lott I.T. vd. 2011).

### 3.7. Tiroid

DS'li bireyler tiroid otoimmünitesi sonucu gözlenen subklinik, konjenital, hashimato tiroidi ve graves hastalığına yatkındır (Whooten R. vd. 2018). DS'li bireylerde hipotiroidi riski normal bireylere göre 28 kat fazladır. DS'li bireylerde tiroid işlev sorunlarına yol açan oksidatif stres eğiliminde artma; tiroid hormon metabolizmasında yer alan selenyumun (Se) serumda azalması ve gen defektinden dolayı fenilalanin hidroksilaz enzim işlevinin bozulması ile serumda tirozin seviyesinde azalmanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (Lavery A. 2013; Çoğulu Ö. 2018). Tedavi edilmeyen hipotiroidizm entelektüel yetersizliği arttırmaktadır (Kavecian I. vd. 2019).

### 3.8. Kemik Sağlığı

DS'li bireylerde kemik yapım yıkım döngü değişimi sonucu azalmış kemik kütlesi gözlenir (Guijarro M. vd. 2008; Costa R. vd. 2017). Azalmış fiziksel aktivite ve kas kütlesi, serumda düşük kalsiyum (Ca) ve D vitamini, obezite varlığı, malabsorpsiyonlar (çölyak) ve antikonvülsan ilaç kullanımı DS'li bireylerde kemik kütlesinde değişimlere yol açmaktadır (McKelvey KD. vd. 2013). Osteoporoz riski DS'li bireylerde artmıştır (García-Hoyos M. vd. 2017). DS'li bireylerde ligamentöz değişikliğin sebep olduğu atlantoaksiyel instabilite, hipotoni varlığında servikal omurgada gözlenebilen yürüme sorunları, güçsüzlük, azalmış fiziksel aktivite, değişen mesane ve bağırsak sorunları (kabızlık vb.) gözlenebilmektedir. Bu durum varlığında DS'li bireylerin yorucu ve ağır fiziksel aktivite yapmaları önerilmez (Bull MJ. 2020).

### 3.9. Çölyak Hastalığı

Çölyak otoimmün bir hastalıktır; gluteni sindiremeyen çölyaklılarda gluten tüketimi ile bağırsak hasarı oluşur. DS'de çölyak varlığı ile demir anemisi, kabızlık, ishal, açıklanamayan gelişme geriliği, karın ağrısı, şişkinlik ve saldırgan tavırlar sergileme eğiliminde artış bildirilmiştir (Sharr C. vd. 2016). Altında yatan mekanizma net olarak açıklanamamakla beraber; pro-inflamatuar sitokinlerden tümör nekroz faktörü-alfa'nın, interlökin-1-beta'nın ve interferon-gama'nın serumda artışı

sonucu immünitede azalma ile çölyığa yatkınlığın olduğu bildirilmiştir (Du Y. vd. 2018). DS'li çocuklarda çölyak hastalığı sıklığı genel popülasyona göre altı kat daha yüksektir (Swigonski N. vd. 2006; Pavlovic M. vd. 2017). Glutensiz beslenme temel tedavi yöntemidir (Palmieri B vd. 2019).

#### 4. Beslenme Durumu ve Tedavisi

Down sendromluların beslenme durumlarını hastalıklarına uygun olarak incelenmesi, yeterli ve dengeli beslenme tedavisi uygulaması ile yaşam kaliteleri arttırılır. Entelektüel yetersizlikle karakterize bireylerin 1/3'ü beslenme sorunu yaşamaktadır. Bu sorunlar arasında besin reddi, besin seçiciliği, hızlı yeme, kusma ve disfaji bulunmaktadır (Seiverling L. vd. 2011). DS'li bireylerde beslenme sorunlarının varlığı, günlük besin ögesi ve sıvı alımlarının analizi, DS'li bireylere özgü büyüme gelişme eğrilerine göre persentilinin saptanması, disfaji tespiti, ağız, diş problemleri ile yeme problemlerinin analizi ve fiziksel aktivite tolerans durumları değerlendirilerek doktor gözetiminde ve diyetisyen eşliğinde yeterli ve dengeli bir beslenme planı hazırlanması önerilmektedir (Akbulut G. 2019).

##### 4.1. Down Sendromu'nda Büyüme ve Takibi

DS'li bireylerde boy uzunluğu, baş çevresi, ağırlık, deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol çevresi ölçümü yapılır. DS'li çocuklarda (0-20 yaş) boy kısalığı ve obezite eğilimi fazlalığı olmasıyla persentil eğrileri normal çocuklardan farklıdır. DS'ye özgü boy uzunluğu, ağırlık ve baş çevresi persentil eğri tabloları mevcuttur. DS'li 0-36 aylık bebeklerde baş çevresi, ağırlık ve boy uzunluğu; 3-18 yaşındaki DS'li bireylerde boy uzunluğu ve ağırlık persentil eğrilerinden büyüme takip edilir (Tüysüz B. vd. 2012).

##### 4.2. Besin Alım Durumları

DS'li 0-6 aylık bebeklerde disfaji ve aspirasyon riski artmıştır (Stanley M.A. vd. 2019). İnfant DS'li de beslenme becerisinde gecikmeler gözlenir; hipotoni, emme, yutma, solunum

problemleriyle beraber, baş kontrolü zayıflığı, midfasiyal hipoplazi, anormal diş oluşumu, oturamama, dil büyüklüğü, ağız yapı küçüklüğü ile oral motor gelişimleri geciken DS'lilerin katı besine geçiş ve anne sütünden kesilme süresi uzamaktadır (Coentro V.S. vd. 2020). Konjenital kalp hastalığı varlığında hızlı yorulma ve kusma oluşma riski artarak emme ve beslenme güçlükleri gözlenir. Gastrointestinal anomaliler varlığında DS'li bebeklerde nazogastrik ve gastrostomik yöntemlerle beslenme sağlanır (Van Riper C. 2010; Laverty A. 2013; Akbulut G. 2019). Glass TJ ve arkadaşlarının DS'li oral motor sorunları olan fareler üzerinde yaptıkları çalışmada aynı besini sert ve yumuşak (jöle kıvamında) hale dönüştürmüş; yumuşak besinlerle beslenmesinin disgastrik kas gelişimine fayda sağladığı ve obeziteden koruduğu bildirilmiştir. (Glass TJ. vd. 2018). Koordine nefes alamama ve yutma problemleri sebebiyle aspirasyon riski olan DS'li çocuklar fincan, biberon veya özel ekipmanlar ile beslenmeleri gereklidir (DeBoer E. vd. 2017).

Osaili TM ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirlikleri'nde gerçekleştirdikleri 2 ay boyunca besin davranışları takip edilen 83 DS'li bireyin %62'sinde besin reddinin olduğu, %57'sinde besin tüketimini durduramadığı, %50'sinde besini iyice çiğnemediği, %41,5'inde önüne konulan besinin çok azını yediği, %41,5'inde hızlı yemek yeme davranışı gösterdiği, %39'unda ebeveyne bağımlı yeme davranışı sergilediği ve bu durumların 1 ayda 10'dan fazla kez gerçekleştiği bildirmiştir (Osaili, T.M. vd. 2019). DS'li yetişkinlerin her 10'nundan 1'inde, depresyon veya anksiyete mevcuttur. Depresyon varlığı DS'li bireylerde yeme davranışını etkileyerek yeme bozuklukları, yanlış besin seçimleri, iştah artışı veya kaybı ve kompulsif yeme gözlenmektedir (Mazurek D. vd. 2015).

Tablo 1. Down Sendromlu Bireylerde Beslenmeyi Etkileyen Faktörler

Down Sendromlu Bireylerde Beslenmeyi Etkileyen Faktörler	Sonuçları
Emme, yutma ve solunum problemleri	Yetersiz beslenme, mamaya başlanılması, çene kasının gelişmemesi ile katı besine geçişte gecikme
Hipotoni	Çiğneme, yutma, sindirim problemleri, kas güçsüzlüğü ve fiziksel aktivitede azalma
Hızlı yorulma	Fiziksel aktivitede azalma sonucu obeziteye yatkınlık
Ağız ve diş yapı değişiklikleri	Besin reddi, basit karbonhidrat ve yağlı besinlere yönelim, katı besine geçişte gecikme
Azalmış bazal metabolizma hızı	Obeziteye yatkınlık
Yetersiz vitamin, mineral ve posa alımı	Obeziteye yatkınlık, insülin direncine yatkınlık, kabızlık, artmış oksidatif stresin devamlılığı, büyüme ve gelişme geriliği, sinir sistemi gelişiminde gerilik, homosistein yüksekliği



### 4.3. Enerji İhtiyacı

Çalışmalar DS'li bireylerin normal bireylere göre bazal metabolizma hızının %10 daha az olduğunu bildirmiştir (Hill DL. vd. 2013). Beslenme ve Diyetetik Akademisi'nin yayınladığı kitapçıkta DS'li bireyler için günlük enerji ihtiyacı hesaplamada boy uzunluğu kullanımının daha etkili olduğu bildirilmiş ve enerji hesaplamasında 5-11 yaşındaki kız DS'li çocuklarda 14,3 kcal/cm ve 5-11 yaş erkek DS'li çocuklarda 16,11 kkal/cm alımını önermiştir (Lucas BL. vd. 2004; Akbulut G. 2019).

### 4.4. Makro ve Mikro Besin Öğeleri

DS'li bireylerin karbonhidrat (polisakkarit) alımları önerilenden az iken yağ ve protein alımlarının ihtiyaçtan fazla olduğu rapor edilmiştir (Magenis ML. vd. 2017). DS'li anaokulu çocuklarının besin tüketimlerinin incelendiği çalışmada daha az yumurta, süt, balık, meyve ve sebze tüketimi; daha çok hayvansal ve bitkisel yağ, kırmızı et ve şeker tüketimi bildirilmiştir. Az meyve sebze tüketimiyle A ve C vitaminlerinin vücuda alımı sınırlanmaktadır (Wrzochal A. vd. 2019). Özellikle sütü reddeden okul çağındaki DS'li çocukların Ca ve Fe alımlarının az olduğu bildirilmiştir. Basit karbonhidrat tüketimlerinin yüksek olmasıyla insulin direncine eğilimleri fazladır (Magenis M.L. vd. 2017). DS'li bireylerde yapılan bir çalışmada immunoglobulin A ve G antikorlarının serumda arttığı ve besin alerjisi ile çölyak hastalığına yatkınlık olduğu görülmüştür (Laverty A. 2013). Kemik kütle korunumunda ve immünoregülatör görevi olan D vitamini, DS'li bireylerin %45,2'sinde eksiktir. Azalmış immünte, sosyal yaşam ve güneşe maruziyet sonucu D vitamini eksikliği riski artmıştır (Stagi S. vd. 2015). DS'li bireylerde kemik yoğunluğu yaş artışıyla beraber normal bireylere kıyasla daha hızlı azalmaktadır. Kemik yoğunluğunun artırılması için 7-12 yaş DS'li çocuklarda düzenli fiziksel aktivite yapılmasına ek olarak 400 IU/gün D vitamini ve Ca takviyesi önerilmektedir. D vitamini, kalsiyum ve fiziksel aktivite artışı ile demans ve kalp hastalıkları gelişimi de önlenmektedir (Çoğulu Ö. 2018). DS'li bireylerde homosistein yüksekliği veya düşüklüğü gözlenebilmektedir. Homosistein yüksekliği DS'li bireylerde B6, B12 ve folik asit (B9) eksikliğine bağlıdır ve DS'de özellikle B9 eksikliği bildirilmiştir (Magenis ML vd. 2017). Metilasyon döngüsünde yer alan beta sistatinyonin sentaz enzimi 21. kromozomda kodlanmaktadır ve aktivitesi DS'li bireylerde artmıştır. Artan beta sistatinyonin sentaz ile sistein ve metiyonin yüksekliği, S-adenosil homosistein, S-adenosil metiyonin ve homosistein düşüklüğü gözlenir. Bu durumda düşük metiyonin diyeti uygulanması gerektiği bildirilmiştir (Butler C. vd. 2006; Obeid R. vd. 2012; Mazurek D. vd. 2015).

Biyokimyasal parametreleri incelenen DS'li bireylerin besinlerle Zn, Se ve bakır (Cu) alımları yeterli olsa dahi serumda yetersizliği gözlenebilecek minerallerdir (Lima AS. vd. 2010). Zn ve Cu yetersizlikleri eritrositlerdeki Zn-Cu içerikli süperoksit dismutaz (SOD) artışı ile ilişkilendirilmiştir. Başka bir sebep olarak DS'li bireylerde Fe eksikliği varlığında Fe yerine Zn protoporfirin'e bağlanarak Zn protoporfirini oluşturacağı ve böylece eritrosit Zn'de artışa katkıda bulunacağı bildirilmiştir (Thiel R. vd. 2007). Marin A ve ark. DS'li bireylerin besin durumlarını inceledikleri çalışmada artan SOD ve ksantin oksidaz üretimi ile de ürik asit artışı gözlemlendiği, DS'li bireyde artan serum ürik asit seviyelerinin hiperinsülinemi kaynaklı olduğu da düşünülmektedir. DS'li bireylerde artan oksidatif stress için antioksidan bileşenler olan C, E ve beta-karoten vitaminleri ile Zn, Se minerallerine ekstra ihtiyaç duyulmaktadır, kılavuzlarda DS'li bireylere özgü eklenti antioksidan miktarları

belirtilmemiştir (Marin AS vd. 2011). Zn eksikliğinde tiroid disfonksiyonu, immün yetmezlik, gecikmiş büyüme, hatalı DNA onarımı ve yaşlanma rol oynamaktadır (Laverty A. 2013). Tiroid disfonksiyonu olan DS'li bireylerin diyetlerine eklenen Zn ile iştah artışı gözlenebilmektedir (Mazurek D. vd. 2015). İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) karaciğer tarafından üretilerek hücre çoğalmasını ve somatik büyümeyi uyarır. DS'li bireyde IGF-1 ve Zn eksikliğinin büyüme geriliklerine sebep olacağı bildirilmiştir. Zn eksikliğinde; Zn takviyesi sonucu iştah, büyüme hızı, IGF-1 seviyeleri ve bağışıklık artmaktadır (AbdAllah AM vd. 2013). DS'li bireylerde amino asit profili değişmiştir; serumda glutamat, gamma-aminobütirik asit, serotonin ve serin seviyeleri düşük, lizin ve sistein ise yüksektir (Saghazadeh A. vd. 2017). Yapılan çalışmalarda DS'li bireylerde özellikle A, C ve B6 vitamini, folat, Fe, magnezyum, Zn ve Ca mineral eksiklikleri bildirilmiştir (Bertapelli F. vd. 2016; Çoğulu Ö. 2018). DS'li bireylerde paratiroid hormon (PTH) yüksekliğinde tükürükte Ca ve sodyum (Na) yüksek seviyededir, tükürükte Ca yüksekliği osteoporoz, ortopedik sorunlar ve düşük kemik mineral yoğunluğu içinde bir göstergedir. Ca takviyesi, DS'li kişilerde PTH konsantrasyonlarını azaltmada ve kemik döngüsünü iyileştirmede etkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (Saghazadeh A. vd. 2017).

### 4.5. Down Sendromu'nda Obezite Tedavisi

DS'li bireylerde obezite prevalansının araştırıldığı çalışma da 2-23 yaşında 412 denek katılmış, %55,2'si normal kilolu, %23'ü fazla kilolu, %20,6'ü obez ve %1,2'yi zayıf olarak saptanmış; DS'li kız çocuklarında (2-6 yaş) obezitenin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (Pierce M. vd. 2019). DS'li bireylerde obezitenin sebepleri azalmış hipotoni varlığı, artmış besin alımı, hipotiroidizm varlığı, dış problemleri sebebiyle daha sıvı ve şekerli besinleri eğilimin artması, azalmış egzersiz, artmış leptin seviyeleri ve yağ oksidasyonundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir ve net metabolizma açıklanamamıştır (Laverty A. 2013; Moreau M. vd. 2021). Norveç'te yapılan bir çalışmada DS'li bireylerin %40'ının meyve ve %25'inin sebze tüketimlerinin az iken daha sıklıkla meyve suyu tercih ettikleri gözlemlenmiş böylece lif alımları azalmış; artan BKİ ile azalmış meyve sebze tüketimi ve artan ağırlık ile karotenoid metabolizmasının değişebileceği böylece azalmış serum karotenoidle ilişkilendirilmiştir. Artmış enerji içeceği ve meyve suları tüketimi sonucu dış çürükleri ile ağız problemleri gözlenirken; artmış hazır besin tüketimleri ile yüksek enerji, yağ, tuz beraberinde obeziteyle ilişkilendirilmiştir (Nordstorm M. vd. 2015). Grammatikopoulou ve ark. DS'li bireylerin beslenme durumlarını incelediği araştırmada; 2-18 yaş arası 18 kız ve 16 erkek 24 saatlik besin tüketim kayıtlarında aşırı enerji ve karbonhidrat (total enerjinin %57-60'ı) alımlarının olduğunu gözlemlenmiş ve bu durumla artmış vücut yağ seviyesini ilişkilendirmiştir. Diyetle E vitamini, Ca, Zn, Se ve iyot alımlarında eksiklik olduğunu bildirmiştir (Grammatikopoulou MG vd. 2008). AbdAllah A.M. ve arkadaşlarının çalışmasında diyet örüntüsü incelenen DS'li bireylerin Zn, Ca, Fe ve A vitamini alımlarının ihtiyaçtan düşük olduğu, kalori, yağ ve protein alımlarının ise ihtiyaçtan yüksek tüketildiğini gözlemlenmiştir (AbdAllah, A.M. vd. 2013). Azalan lif ve sıvı alımıyla DS'li bireylerde kabızlık gözlenme riski artmıştır; etiolojisi idiopatik olup, hipotiroidizm varlığında da kabızlık oluşabilmektedir (Marin A.S. vd. 2011; Çoğulu Ö. 2018). Aşırı kilo ve obezitesi olan DS'li çocukların ailelerinde de beslenme bozuklukları daha sık gözlenmektedir (Stefanowicz-Bielska, A. vd. 2020). DS'li bireylerin obezite tedavisini inceleyen çalışmalar da ebeveyn beslenme eğitimi (Doğru porsiyonlama, sağlıklı besin seçimi, yağ ve şeker oranı düşük atıştırılmalık ve alkolsüz içecekler yerine

düşük yağlı süt ürünü tercihi) ile DS'li bireyin fiziksel aktiviteye teşviğinin gerekliliği bildirilmiştir (Fleming RK. 2008; Grammatikopoulou MG. vd. 2008; Akbulut G. 2019; Stefanowicz-Bielska, A. vd. 2020; Martínez-Espinosa RM vd. 2021).

DS'li bireylerde nöronal fizyolojiyi ve işlevi etkileyen proteinler, lipidler ve DNA hasarı mevcuttur. Çeşitli çalışmalar, artmış reaktif oksijen türevleri (ROS) üretimi sonucu DS'li bireylerin lipid peroksidasyonunun, oksitlenmiş proteinlerin ve DNA hasarının artmış seviyelerde olduğunu göstermiştir. Proteinlerdeki oksidatif hasar sonucu reseptörlerin, hormonların ve enzimlerin aktivitesi değişir. Hücre içi proteazom sistemi, otofaji ve eksozom yükü ve salımı metabolizmalarında da değişikliklere yol açarak hücrel fonksiyonları etkiler. Lipitlerin oksidatif modifikasyonu hücrelerde ve mitokondriyal zarlarda yapısal ve fonksiyonel hasar oluşturur. DS'lilerde artan oksidatif stress mitokondriyal disfonksiyon ve hücre proliferasyonunun kalıcı durması ile erken yaşlanmaya sebep olmaktadır (Muchová J. vd. 2014; Izza A. vd. 2018; Vacca RA vd. 2019; Rueda RN. ve Martínez-Cué C. 2020). Gen malformasyonun yol açtığı oksidatif stres pankreas beta hücresinde azalma ile Tip 1 ve Tip 2 diyabete yakınlık artmaktadır (Moreau M. 2021). Artmış oksidatif stress varlığı DS'li bireyler de otizm spektrum bozukluğu, yaşlanma, insulin idrenci, diyabet, Alzheimer ve kalp hastalıklarının patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (Valenti D. vd. 2018; Antonarakis SE. vd. 2020; Lanzillotta C. vd. 2021). 21.kromozom üzerinde kodlanan APP aşırı ekspresyonu sonucu DS'li bireylerde yaşlanmaya ve Alzheimer'a yakınlık artmıştır. Antioksidan bileşenlerin tüketimi ile DNA hasarı önlenmektedir. B12 vitamini eksikliği de DS'li Alzheimer hastalarında bildirilmiş; replasman tedavisi almaları hastalığın gelişimini değiştirmedeği bildirilmiştir (Laverty A. 2013). Hücreler aşırı ROS üretimini engelleyici glutatyon, melatonin, amino asitler (arginin, taurin, kreatin), metaller (selenyum ve çinko) ve vitaminler (E ve C vitaminleri) antioksidan bileşiklerine sahiptir. DS'li bireylerde antioksidan bileşik seviyelerinde düşüşler gözlenmektedir. Günlük olarak ve 6 ay boyunca vitamin ve mineral kompleksi (5000 IU A vitamini, 25 IU E vitamini, 100 mg askorbik asit, 10 mg tiamin mononitrat, 10 mg riboflavin, 3 mg piridoksin hidroklorür, 5 µg siyanocobalamin, 50 mg niasinamid, 1 mg folik asit, 12.5 mg kalsiyum pantotenat, 2.5 mg bakır, 60 µg selenyum, 1.4 mg manganez ve 5 µg krom) verilen 5-16 yaş 40 DS'li çocukta ROS azalışı sonucu bilişsel becerilerde iyileşme gözlenmiştir (Rueda R.N. ve Martínez-Cué C. 2020). Başka bir çalışmada egzersiz, DS'li bireylerde oksidatif stresin bir belirteci olan lipid peroksidasyonunu tükürükte azalttığı bildirilmiştir (Lott, I. T. 2012).

#### 4.6. Besin Takviyeleri

Üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı ve meyvelerden izole edilen bir polifenol olan resveratrol; yeşil çayda bulunan en yaygın biyoaktif kateşin olan epikateşin-3-gallat (EGCG), antioksidan etkilere sahiptir ve farklı metabolik yollarla fayda sağlamaktadırlar. Bu moleküller farklı mekanizmalarla nöroproteksiyonunu ve mitokondriyal homeostazı destekler. Yeşil çay polifenolünden elde edilen EGCG verilen DS'li farelerin tübüler kemik mikromimarisinde iyileşme gözlenirken, gücünde artış gözlenmediği bildirilmiştir (Abeysekera I vd. 2016). EGCG ile resveratrol takviyelerinin DS'li bireyler de oksidatif stresi ve mitokondriyal bozulmayı azaltarak bilişsel fonksiyon da iyileşme sağlar (Valenti D vd. 2016). Başka bir çalışmada 12 ay boyunca 9 mg/kg/gün EGCG verilen ve bilişsel eğitimler içeren çift kör,

randomize ve plasebo kontrollü çalışmada DS'li bireylerin görsel zekada artış bildirilmiş (de la Torre R. vd. 2016). DS'li gebe sıçanlarda prenatal dönemde subkutan 300 mg/gün kurkumin enjekte edildiğinde nörojenez azaltarak DS'li bebekte bilişsel olarak gerilemeyi azalttığı gözlenmiştir (Rueda R.N. ve Martínez-Cué C. 2020). Zeytin ve zeytinyağında bulunan bir polifenol olan hidroksitirozol DS eritrositlerinde ROS oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu ve hücre içi Fe birikimini azaltarak ROS süpürme ve kararlı hale getirme özellikleri gösterdiği sonucuna varılmıştır (Manna C vd. 2012). Öğrenme, hafıza ve beyin gelişiminde sorunlara yol açan inhibe edilen nöronların etkisini azaltmak için  $\gamma$ -aminobütirik asit antagonistlerinin uygulanması ile bilişsel geriliklerin önlenebileceği gözlenmiştir (Lana-Elola E. vd. 2011).

### 5. Sonuç ve Öneriler

DS'li bireyler işitme, görme kaybı, hipotoni, obezite, hipotiroidi, uyku apnesi, Alzheimer, konjenital kalp ve GİS hastalık riskleri artmıştır. Hastalık risklerini azaltmak için DS'li bireylerin sağlıklı beslenmeye teşviki sağlanmalıdır. DS'li bireylerde artmış hipotoni, leptin seviyeleri, azalmış fiziksel aktivite ve sağlıksız besin seçimleri ile artmış obezite riski vardır. Obeziteyi önlemede ebeveynle birlikte DS'li bireylere beslenme eğitimi verilmesi ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya teşvik edilmelidir. Azalmış lif, su, meyve ve sebze, artmış yağ, meyve suyu ve şeker tüketimi sonucu DS'li bireylerde kabızlık görülebilmektedir, şeker ve meyve suyu tüketimi azaltılmalı; lif, meyve, sebze ve su tüketimi artırılmalıdır. Vitamin ve mineral eksikliklerini önlemek için tam tahıl, meyve ve sebze tüketimini destekleyecek sağlıklı beslenme planı ve düzeni oluşturulmalıdır. Sağlıklı çocuklarda günlük enerji hesaplamasında kilogram tek başına veya boy ile kullanılırken, DS'li bireyler de günlük enerji hesaplamasında boy uzunluğu kullanılmalıdır. DS'ye özgü persentil eğrilerinden büyüme ve gelişme takibi yapılmalıdır. DS'li bebeklerde (0-6 ay) disfaji ve aspirasyon riski arttığı için beslenmelerinde bu durumlar değerlendirilerek göz önüne alınmalıdır. Emme ve yutma problemlerinde yumuşak besin eldesi için kullanılan kıvam arttırıcıların enerji değerinin olması, DS'li bireylerin enerji alımında artışa neden olacağından diyetle kıvam arttırıcı eklentisi yapıldığında diyet enerjisine dikkat edilmelidir. Biyokimyasal parametrelerde eksiklik riski olan mikro besin öğeleri (D vitamini, Ca, B12, B9, Fe, Ca, Se, Cu) ve yükseklik riski olan total kolesterol, LDL ve trigliserit parametreleri takip edilmelidir. Takviye besin öğesi kullanımı bilinçsiz yapılmamalı, yalnızca biyokimyasal parametreler de eksiklik saptandığında doktor ve diyetisyen eşliğinde uygulanmalı ve takip edilmelidir. DS'li bireylerde makro ve mikro besin öğesi eksikliğinde miktarları hakkında net veriler bulunmamaktadır aynı yaştaki sağlıklı bireylerle aynı miktarlarda alımları sağlanmalıdır. Kurkumin, resveratrol, epikateşin-3-gallat ve hidroksitirozol takviyeleri DS'li bireyler üzerinde araştırılmış ve tüm takviyelerin bireylerde fayda sağlayabileceği sonucuna ulaşırlarken net tüketim miktarları belirtilmemiş ve saptanmamıştır bu yüzden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yeterli ve dengeli beslenme ile DS'li bireylerin 30'lu yaşlardan 60'lı yaşlara kadar yaşam süreleri arttırılabilmektedir. Down Sendromlu bireylerde beslenme çalışmaları ile semptomların önlenmesi ve kısıtlı araştırma bulunduğundan bu konuda daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir.

## Kaynakça

- [1] AbdAllah, A. M., Raffa, S., Alaidaroos, T., Obaid, R., & Abuznada, J. (2013). Nutritional status of some children and adolescents with Down syndrome in Jeddah. *Life Science Journal*, 10(3), 1310-1318.
- [2] Abeyssekera, I., Thomas, J., Georgiadis, T. M., Berman, A. G., Hammond, M. A., Dria, K. J., ... & Roper, R. J. (2016). Differential effects of Epigallocatechin-3-gallate containing supplements on correcting skeletal defects in a Down syndrome mouse model. *Molecular nutrition & food research*, 60(4), 717-726.
- [3] Akbulut, G. (2019). Krause besin ve beslenme bakım süreci, Ankara Nobel Tıp Kitabevi, 2.basım, 915-918.
- [4] Akhtar, F., & Bokhari, S. R. A. (2020). Down Syndrome (Trisomy 21). *StatPearls* [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>].
- [5] Alhajraf, F., Ness, D., Hye, A., & Strydom, A. (2019). Plasma amyloid and tau as dementia biomarkers in Down syndrome: Systematic review and meta-analyses. *Developmental neurobiology*, 79(7), 684-698
- [6] AlJameel, A. H., Watt, R. G., Tsakos, G., & Daly, B. (2020). Down syndrome and oral health: mothers' perception on their children's oral health and its impact. *Journal of patient-reported outcomes*, 4(1), 1-8.
- [7] Alves-Sampaio, A., Troca-Marín, J. A., & Montesinos, M. L. (2010). NMDA-mediated regulation of DSCAM dendritic local translation is lost in a mouse model of Down's syndrome. *Journal of Neuroscience*, 30(40), 13537-13548.
- [8] Anil, M. A., Shabnam, S., & Narayanan, S. (2019). Feeding and swallowing difficulties in children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(8), 992-1014.
- [9] Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 9.
- [10] Basil, J. S., Santoro, S. L., Martin, L. J., Healy, K. W., Chini, B. A., & Saal, H. M. (2016). Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*, 173, 143-148.
- [11] Bermudez, B. E., de Oliveira, C. M., de Lima Cat, M. N., Magdalena, N. I., & Celli, A. (2019). Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(8), 1426-1431.
- [12] Bertapelli, F., Pitetti, K., Agiovlasis, S., & Guerra-Junior, G. (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: a literature review. *Research in Developmental Disabilities*, 57, 181-192.
- [13] Bjergved, L., Jørgensen, T., Perrild, H., Laurberg, P., Krejbjerg, A., Ovesen, L., ... & Knudsen, N. (2014). Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. *PLoS One*, 9(4), e93515.
- [14] Bull, M. J. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. *American Academy Pediatrics*, 107(2):442
- [15] Bull, M. J. (2020). Down Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344-2352.
- [16] Butler, C., Knox, A. J., Bowersox, J., Forbes, S., & Patterson, D. (2006). The production of transgenic mice expressing human cystathionine beta-synthase to study Down syndrome. *Behavior genetics*, 36(3), 429-438.
- [17] Cetiner, S., Demirhan, O., Inal, T. C., Tastemir, D., & Sertdemir, Y. (2010). Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *International journal of immunogenetics*, 37(4), 233-237.
- [18] Chen, X. Q., Sawa, M., & Mobley, W. C. (2018). Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, 114, 52-61.
- [19] Coentro, V. S., Geddes, D. T., & Perrella, S. L. (2020). Altered sucking dynamics in a breastfed infant with Down syndrome: a case report. *International Breastfeeding Journal*, 15(1), 1-6.
- [20] Coppedè, F. (2016). Risk factors for Down syndrome. *Archives of Toxicology*, 90(12), 2917-2929.
- [21] Coppedè, F., Stoccoro, A., Tannorella, P., & Migliore, L. (2019). Plasma homocysteine and polymorphisms of genes involved in folate metabolism correlate with dnmt1 gene methylation levels. *Metabolites*, 9(12), 298.
- [22] Costa, R., De Miguel, R., García, C., de Asúa, D. R., Castañeda, S., Moldenhauer, F., & Suárez, C. (2017). Bone Mass Assessment in a Cohort of Adults With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Intellectual and Developmental Disabilities*, 55(5), 315-324.
- [23] Cuckle, H., & Arbuzova, S. (2019). Epidemiology and genetics of human aneuploidy. *Human Reproductive and Prenatal Genetics*, 529-551.
- [24] Çoğullu Ö. (2018). Down Sendromu A'dan Z'ye, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri. Ankara
- [25] Torre, R., Sola, S., Hernandez, G., Farré, M., Pujol, J., Rodriguez, J., Espadaler, J. M., Langohr, K., Cuenca-Royo, A., Principe, A., Xicota, L., Janel, N., Catuara-Solarz, S., Sanchez-
- [26] Benavides, G., Bléhaut, H., Dueñas-Espín, I., Del Hoyo, L., ... TESDAD study group (2016). Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 15(8), 801-810.
- [27] DeBoer E., Jackson A., Maybee J., Helland S., Hickey F., Daniels D., Fox D., Friedman N., Friedlander J., Terry J., Nickels S. (2017). Aspiration and dysphagia in children with Down syndrome, Clinical pathway. *Children's Hospital Colorado*, 1-18.
- [28] Demir, D. P., & Güler, Ç. (2013). Down Sendromlu Çocuklarda Ağız-Diş Sağlığı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 23(2), 274-281.
- [29] Dey, A., Bhowmik, K., Chatterjee, A., Sinha, S., & Mukhopadhyay, K. (2013). Down syndrome related muscle hypotonia: association with COL6A3 functional SNP rs2270669. *Frontiers in Genetics*, 4, 57.
- [30] Diamandopoulos, K., & Green, J. (2018). Down syndrome: An integrative review. *Journal of neonatal nursing*, 24(5), 235-241.
- [31] Du, Y., Shan, L. F., Cao, Z. Z., Feng, J. C., & Cheng, Y. (2018). Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*, 9(4), 5387.
- [32] Fleming, R. K., Stokes, E. A., Curtin, C., Bandini, L. G., Gleason, J., Scampini, R., ... & Hamad, C. (2008). Behavioral health in developmental disabilities: A comprehensive program of nutrition, exercise, and weight reduction. *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy*, 4(3), 287.



- [33]Foley, C., & Killeen, O. G. (2019). Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Archives of Disease in Childhood*, 104(5), 482-487.
- [34]García-Hoyos, M., Riancho, J. A., & Valero, C. (2017). Bone health in Down syndrome. *Salud ósea en el síndrome de Down*. *Medicina clinica*, 149(2), 78–82.
- [35]Glass, T. J., Twadell, S. L., Valmadrid, L. C., & Connor, N. P. (2019). Early impacts of modified food consistency on oromotor outcomes in mouse models of Down syndrome. *Physiology & Behavior*, 199, 273-281..
- [36]Görmez, A., & Kırpınar, İ. (2016). Down Sendromu ve Demans: İlişkisi ve Klinik Özellikleri. *Yeni Symposium Dergisi*, 54(1), 25-28.
- [37]Grammatikopoulou, M. G., Manai, A., Tsigga, M., Tsiligioglou-Fachantidou, A., Galli-Tsinopoulou, A., & Zakas, A. (2008). Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome--a preliminary study. *Developmental neurorehabilitation*, 11(4), 260–267.
- [38]Grealish, K. G., Price, A. M., & Stein, D. S. (2020). Systematic review of recent pediatric down syndrome neuropsychology literature: considerations for regression assessment and monitoring. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 41(6), 486-495.
- [39]Gu, Y. (2017). Association between polymorphisms in folate metabolism genes and maternal risk for Down syndrome: A meta analysis. *Molecular and Clinical Oncology*, 7(3), 367-377.
- [40]Gueant, J. L., Anello, G., Bosco, P., Gueant-Rodriguez, R. M., Romano, A., Barone, C., ... & Romano, C. (2005). Homocysteine and related genetic polymorphisms in Down's syndrome IQ. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(5), 706-709.
- [41]Guijarro, M., Valero, C., Paule, B., Gonzalez-Macias, J., & Riancho, J. A. (2008). Bone mass in young adults with Down syndrome. *Journal Of Intellectual Disability Research: JIDR*, 52(Pt 3), 182–189.
- [42]Hagau, N., & Culcitchi, C. (2010). Nutritional support in children with congenital heart disease. *Nutritional Therapy & Metabolism*, 28(4), 172-184.
- [43]Hildebrand, E., Källén, B., Josefsson, A., Gottvall, T., & Blomberg, M. (2014). Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenatal Diagnosis*, 34(4), 310-315.
- [44]Hill, D. L., Parks, E. P., Zemel, B. S., Shults, J., Stallings, V. A., & Stettler, N. (2013). Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *European Journal Of Clinical Nutrition*, 67(10), 1087-1091.
- [45]Holmes, G. (2014). Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Gastroenterology And Hepatology From Bed To Bench*, 7(1), 6.
- [46]Hunter, J. E., Allen, E. G., Shin, M., Bean, L. J., Correa, A., Druschel, C., ... & Torfs, C. P. (2013). The association of low socioeconomic status and the risk of having a child with Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in Medicine*, 15(9), 698-705.
- [47]Hussamy, D. J., Herrera, C. L., Twickler, D. M., Mcintire, D. D., & Dashe, J. S. (2019). Number of risk factors in Down syndrome pregnancies. *American Journal Of Perinatology*, 36(01), 079-085.
- [48]Izzo, A., Mollo, N., Nitti, M., Paladino, S., Cali, G., Genesisio, R., ... & Nitsch, L. (2018). Mitochondrial dysfunction in down syndrome: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Molecular Medicine*, 24(1), 1-8.
- [49]Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Gromadzińska, J., Jabłońska, E., Radwan, P., ... & Hanke, W. (2016). Dietary patterns and the frequency of disomy in human sperm. *Urology*, 93, 86-91.
- [50]Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Polańska, K., Radwan, P., Jakubowski, L., ... & Hanke, W. (2015). The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environmental And Molecular Mutagenesis*, 56(1), 50-59.
- [51]Kara M., Kargün K., Köse H., Aygün A.D., & Şen A. (2013). Double trizomiye (48, XXX,+ 21) sahip down sendromlu bir çocuk: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi*, 18(2), 126-129.
- [52]Kavecán, I., Privrodski, J. J., Obrenovic, M., Privrodski, B., & Mudrinic, T. R. (2019, May). Hypothyroidism and Down syndrome. In 21st European Congress of Endocrinology (Vol. 63). BioScientifica.
- [53]Keen, C., Hunter, J. E., Allen, E. G., Rocheleau, C., Waters, M., & Sherman, S. L. (2020). The association between maternal occupation and down syndrome: A report from the national Down syndrome project. *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, 223(1), 207-213.
- [54]Kismiroğlu, C, Cengiz, S, Yaman, M. (2020). AMPK'nin Biyokimyası: Etki mekanizmaları ve diyabetin tedavisindeki önemi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (18), 162-170.
- [55]Körten, M. A., Helm, P. C., Abdul-Khaliq, H., Baumgartner, H., Kececioglu, D., Schlensak, C., ... & Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. (2016). Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. *Heart*, 102(19), 1552-1557.
- [56]Lana-Elola, E., Watson-Scales, S. D., Fisher, E. M., & Tybulewicz, V. L. (2011). Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Disease Models & Mechanisms*, 4(5), 586-595.
- [57]Langdon-Down, J. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Reports* 3, 259–262.
- [58]Lanzillotta, C., Tramutola, A., Di Giacomo, G., Marini, F., Butterfield, D. A., Di Domenico, F., ... & Barone, E. (2021). Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn mice brain: A harmful synergistic path in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, 165, 152-170.
- [59]Laverty, A. (2013). Down's Syndrome: Nutritional aspects. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 3, 84–89.
- [60]Licastro, F., Marocchi, A., Penco, S., Porcellini, E., Lio, D., Dogliotti, G., & Corsi, M. M. (2006). Does Down's syndrome support the homocysteine theory of atherogenesis?: Experience in elderly subjects with trisomy 21. *Archives Of Gerontology And Geriatrics*, 43(3), 381–387.
- [61]Lima, A. S., Cardoso, B. R., & Cozzolino, S. F. (2010). Nutritional status of zinc in children with Down syndrome. *Biological Trace Element Research*, 133(1), 20-28.
- [62]Lott, I. T. (2012). Antioxidants in Down syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 657-663.
- [63]Lott, I. T., & Head, E. (2019). Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nature Reviews Neurology*, 15(3), 135-147.
- [64]Lott, I. T., Doran, E., Nguyen, V. Q., Tournay, A., Head, E., & Gillen, D. L. (2011). Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(8), 1939-1948.



- [65] Lucas, B. L., Feucht, S. A., & Grieger, L. (2004). Children with special health care needs: Nutrition care handbook. American Dietetic Association, 41.
- [66] Magenis, M. L., Machado, A. G., Bongioiolo, A. M., Silva, M. A. da, Castro, K., & Perry, I. D. S. (2017). Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disabilities*, 22(2), 125–134.
- [67] Manna, C., Tagliafierro, L., Scala, I., Granese, B., Andria, G., & Zappia, V. (2012). The role of iron toxicity in oxidative stress-induced cellular degeneration in down syndrome: protective effects of phenolic antioxidants. *Current Nutrition & Food Science*, 8(3), 206-212.
- [68] Marin, A. S., & Graupera, J. M. X. (2011). Nutritional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. *Nutricion Hospitalaria*, 26(5), 1059-1066.
- [69] Martin, K. R., Corlett, A., Dubach, D., Mustafa, T., Coleman, H. A., Parkington, H. C., ... & Finkelstein, D. I. (2012). Over-expression of RCAN1 causes Down syndrome-like hippocampal deficits that alter learning and memory. *Human Molecular Genetics*, 21(13), 3025-3041.
- [70] Martínez-Espinosa, R. M., Molina Vila, M. D., & Reig García-Galbis, M. (2020). Evidences from Clinical Trials in Down Syndrome: Diet, Exercise and Body Composition. *International journal of environmental research and public health*, 17(12), 4294.
- [71] Mazurek, D., & Wyka, J. (2015). Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(3), 189-194.
- [72] McKelvey, K. D., Fowler, T. W., Akel, N. S., Kelsay, J. A., Gaddy, D., Wenger, G. R., & Suva, L. J. (2013). Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24(4), 1333–1338.
- [73] Mégarbané, A., Noguier, F., Stora, S., Manchon, L., Mircher, C., Bruno, R., ... & Ravel, A. (2013). The intellectual disability of trisomy 21: differences in gene expression in a case series of patients with lower and higher IQ. *European Journal of Human Genetics*, 21(11), 1253-1259.
- [74] Moreau, M., Benhaddou, S., Dard, R., Tolu, S., Hamzé, R., Vialard, F., Movassat, J., & Janel, N. (2021). Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together?. *Biomedicines*, 9(2), 221.
- [75] Muchová, J., Žitňanová, I., & Ďuračková, Z. (2014). Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy?. *Physiological research*, 63(5), 535–542.
- [76] Nixon, D. W. (2018). Down syndrome, obesity, alzheimer's disease, and cancer: A brief review and hypothesis. *Brain sciences*, 8(4), 53.
- [77] Nordstrøm, M., Paus, B., Andersen, L. F., & Kolset, S. O. (2015). Dietary aspects related to health and obesity in Williams syndrome, Down syndrome, and Prader–Willi syndrome. *Food & Nutrition Research*, 59(1), 25487.
- [78] Obeid, R., Hartmuth, K., Herrmann, W., Gortner, L., Rohrer, T. R., Geisel, J., ... & Nijhout, H. F. (2012). Blood biomarkers of methylation in Down syndrome and metabolic simulations using a mathematical model. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(10), 1582-1589.
- [79] Osaili, T. M., Attlee, A., Naveed, H., Maklai, H., Mahmoud, M., Hamadeh, N., ... & Obaid, R. S. (2019). Physical status and parent-child feeding behaviours in children and adolescents with Down syndrome in the United Arab Emirates. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 16(13), 2264.
- [80] Oster-Granite, M. L., Parisi, M. A., Abbeduto, L., Berlin, D. S., Bodine, C., Bynum, D., ... & Kaufmann, P. (2011). Down syndrome: national conference on patient registries, research databases, and biobanks. *Molecular Genetics And Metabolism*, 104(1-2), 13-22.
- [81] Palmieri, B., Vadala', M., & Laurino, C. (2019). Gluten-free diet in non-celiac patients: beliefs, truths, advantages and disadvantages. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 65(2), 153–162.
- [82] Pavlovic, M., Berenji, K., & Bukurov, M. (2017). Screening of celiac disease in Down syndrome-Old and new dilemmas. *World journal of clinical cases*, 5(7), 264.
- [83] Pierce, M., Ramsey, K., & Pinter, J. (2019). Trends in obesity and overweight in Oregon children with Down syndrome. *Global pediatric health*, 6, 2333794X19835640.
- [84] Rafii, M. S., Kleschevnikov, A. M., Sawa, M., & Mobley, W. C. (2019). Down syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, 167, 321-336.
- [85] Ram, G., & Chinen, J. (2011). Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical & Experimental Immunology*, 164(1), 9-16.
- [86] Ravel, A., Mircher, C., Rebillat, A. S., Cieuta-Walti, C., & Megarbane, A. (2020). Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Archives de Pédiatrie*, 27(1), 53-60.
- [87] Robertson, J., Baines, S., Emerson, E., & Hatton, C. (2018). Prevalence of constipation in people with intellectual disability: A systematic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 43(4), 392-406.
- [88] Rodrigues, B. S., Pellanda, L. C., & Gottschall, C. B. A. (2012). Nutritional assessment of children and teenagers with Down syndrome and congenital cardiopathy. *Revista Chilena de Nutrición*, 39(2), 151-158.
- [89] Roizen, N. J., Magyar, C. I., Kuschner, E. S., Sulkes, S. B., Druschel, C., van Wijngaarden, E., ... & Hyman, S. L. (2014). A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *The Journal of pediatrics*, 164(4), 871-875.
- [90] Rueda Revilla, N., & Martínez-Cué, C. (2020). Antioxidants in Down Syndrome: From Preclinical Studies to Clinical Trials. *Antioxidants*, 9(8), 692.
- [91] Rueda, N., Vidal, V., García-Cerro, S., Puente, A., Campa, V., Lantigua, S., ... & Martínez-Cué, C. (2020). Prenatal, but not postnatal, curcumin administration rescues neuromorphological and cognitive alterations in Ts65Dn Down syndrome mice. *The Journal of Nutrition*, 150(9), 2478-2489.
- [92] Saghazadeh, A., Mahmoudi, M., Dehghani Ashkezari, A., Olliaie Rezaie, N., & Rezaei, N. (2017). Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PloS one*, 12(4), e0175437.
- [93] Seiverling, L., Hendy, H. M., & Williams, K. (2011). The Screening Tool of Feeding Problems applied to children (STEP-CHILD): psychometric characteristics and associations with child and parent variables. *Research in developmental disabilities*, 32(3), 1122–1129.
- [94] Sharr, C., Lavigne, J., Elsharkawi, I. M., Ozonoff, A., Baumer, N., Brasington, C., ... & Kishnani, P. (2016).

- Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(12), 3098-3105.
- [95] Sherman, S. L., Allen, E. G., Bean, L. H., & Freeman, S. B. (2007). Epidemiology of Down syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13(3), 221-227.
- [96] Stagi, S., Lapi, E., Romano, S., Bargiacchi, S., Brambilla, A., Giglio, S., ... & de Martino, M. (2015). Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *International journal of endocrinology*, 2015, 11.
- [97] Stanley, M. A., Shepherd, N., Duvall, N., Jenkinson, S. B., Jalou, H. E., Givan, D. C., ... & Roper, R. J. (2019). Clinical identification of feeding and swallowing disorders in 0–6 month old infants with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(2), 177-182.
- [98] Stefanowicz-Bielska, A., Wierzba, J., Stefanowicz, J., & Chamienia, A. (2020). Factors affecting the prevalence of overweight and obesity in children with Down syndrome. *Minerva Pediatrica*.
- [99] Swigonski N, Kuhlenschmidt H, Bull M, Corkins M, Downs S. (2006). Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics*, 118(2), 594–602.
- [100] Tamayo, C., Manlhiot, C., Patterson, K., Lalani, S., & McCrindle, B. W. (2015). Longitudinal evaluation of the prevalence of overweight/obesity in children with congenital heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 117-123.
- [101] Thiel R, Fowkes SW (2007). Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment?. *Medical Hypotheses*, 69:809–815
- [102] Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B. (2012). Growth charts of turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158A:2656–2664.
- [103] Tamayo, C., Manlhiot, C., Patterson, K., Lalani, S., & McCrindle, B. W. (2015). Longitudinal evaluation of the prevalence of overweight/obesity in children with congenital heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 117-123.
- [104] Thiel R, Fowkes SW (2007). Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment?. *Medical Hypotheses*, 69:809–815
- [105] Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B. (2012). Growth charts of turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 158A:2656–2664.
- [106] Vacca, R. A., Bawari, S., Valenti, D., Tewari, D., Nabavi, S. F., Shirooie, S., Sah, A. N., Volpicella, M., Braidly, N., & Nabavi, S. M. (2019). Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 98, 234–255.
- [107] Valenti, D., de Bari, L., de Rasmio, D., Signorile, A., Henrion-Caude, A., Contestabile, A., & Vacca, R. A. (2016). The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3-gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochimica et biophysica acta*, 1862(6), 1093–1104.
- [108] Valenti, D., Braidly, N., De Rasmio, D., Signorile, A., Rossi, L., Atanasov, A. G., ... & Vacca, R. A. (2018). Mitochondria as pharmacological targets in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, 114, 69-83.
- [109] Valentini, D., Alisi, A., di Camillo, C., Sartorelli, M. R., Crudele, A., Bartuli, A., ... & Villani, A. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease in Italian children with Down syndrome: Prevalence and correlation with obesity-related features. *The Journal of Pediatrics*, 189, 92-97.
- [110] Van Riper, C. (2010). Position of the American Dietetic Association: Providing nutrition services for people with developmental disabilities and special health care needs. *Journal of the American Dietetic Association*, 110(2), 296-307.
- [111] Weijerman ME, de Winter JP (2010) Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 169:1445–1452
- [112] Whooten, R., Schmitt, J., & Schwartz, A. (2018). Endocrine manifestations of Down syndrome. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 25(1), 61.
- [113] Wrzochal, A., Gładys-Jakubczyk, A., & Suliga, E. (2019). Evaluation of diet in preschool-age children with Down syndrome – preliminary examination.
- [114] Yamanaka E., Inayama T., Ohkawara K., Okazaki K., Kita I. (2020). The association between obesity and sedentary behavior or daily physical activity among children with Down's syndrome aged 7–12 years in Japan: A cross-sectional study. *Cell Press Heliyon*, 6(9), e04861.
- [115] Yu, Y. E., Xing, Z., Do, C., Pao, A., Lee, E. J., Krinsky-McHale, S., ... & Tycko, B. (2020). Genetic and epigenetic pathways in Down syndrome: Insights to the brain and immune system from humans and mouse models. In *Progress in Brain Research* (Vol. 251, pp. 1-28). Elsevier.
- [116] Zhu, K., Chen, X., Liu, J., Ye, H., Zhu, L., & Wu, J. Y. (2013). AMPK interacts with DSCAM and plays an important role in Netrin-1 induced neurite outgrowth. *Protein & cell*, 4(2), 155-161.