



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Natália Tonon Domingues da Cruz

**Perfil metabólico de crianças e adolescentes com síndrome
de Down e síndrome metabólica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Célia Regina Nogueira

Coorientadora: Profa. Associada Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu

2025

Natália Tonon Domingues da Cruz

**Perfil metabólico de crianças e adolescentes
com síndrome de Down e síndrome metabólica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Titular Célia Regina Nogueira

Coorientadora: Profa. Associada Cátia Regina Branco da Fonseca

Botucatu

2025

C957p

Cruz, Natália Tonon Domingues da

Perfil metabolômico de crianças e adolescentes com síndrome de Down e síndrome metabólica / Natália Tonon Domingues da Cruz. -- Botucatu, 2025

124 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Célia Regina Nogueira

Coorientadora: Cátia Regina Branco da Fonseca

1. síndrome de Down. 2. disfunções endócrino-metabólicas. 3. síndrome metabólica. 4. biomarcadores. 5. metabolômica. I. Título.

Impacto esperado ou potencial das dissertações e teses defendidas no Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica na sociedade, de acordo com a Portaria Unesp 117/2022 e Instrução AT/PROPG 02/2022.

Objetivos de Desenvolvimento Sustentável: **PERFIL METABOLÔMICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN E SÍNDROME METABÓLICA**

A síndrome de Down é a condição cromossômica mais comum no Brasil e apresenta elevada prevalência na pediatria. A crescente expectativa de vida das pessoas com síndrome de Down nos últimos anos exige um aprimoramento contínuo nos cuidados médicos pediátricos e no acompanhamento multidisciplinar. Esta população apresenta maior risco para diversas condições clínicas, entre as quais se destacam obesidade, dislipidemia, alterações glicêmicas e síndrome metabólica. Esta última tem consequências deletérias ao longo da vida, e impacta negativamente a qualidade de vida com aumento da morbimortalidade na vida adulta.

Nosso estudo foi concebido com o objetivo de contribuir para o aprimoramento da assistência médica pediátrica voltada a esta população, em consonância com o ODS 3 - Saúde e Bem-Estar, que visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Utilizamos a abordagem inovadora da metabolômica, um campo emergente que busca identificar e quantificar os metabólitos e compreender suas vias de atuação no organismo. Até o momento, não foram encontrados na literatura científica estudos metabolômicos com foco em indivíduos com síndrome de Down e diagnóstico de síndrome metabólica, o que evidenciou uma lacuna de conhecimento e reforçou a relevância da nossa pesquisa.

Realizamos análises metabolômicas em crianças e adolescentes com síndrome de Down, com e sem diagnóstico de síndrome metabólica, e identificamos diferenças significativas entre os perfis metabólicos destes grupos. As moléculas diferenciadas reveladas pelo estudo fornecem *insights* inéditos sobre os compostos relacionados à síndrome metabólica, com potenciais implicações clínicas relevantes. Estes achados abrem novas perspectivas para a prevenção, diagnóstico precoce e estratégias terapêuticas personalizadas para este grupo vulnerável.

O impacto social da nossa pesquisa é significativo, ao contribuir para uma atenção médica mais especializada, que visa promover melhorias na prevenção e manejo das comorbidades metabólicas, promoção e manutenção de saúde, melhora na qualidade de vida e ganhos funcionais com mudanças positivas ao longo dos anos. O cuidado integral que a pediatria proporciona, traz impactos positivos durante toda a vida da criança e, assim, atingimos a capacidade máxima de seu desenvolvimento, com benefícios ao paciente, sua família, à sociedade e aos serviços de saúde.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE NATÁLIA TONON DOMINGUES DA CRUZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 29 dias do mês de agosto do ano de 2025, às 15h, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância (Google Meet), realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de NATÁLIA TONON DOMINGUES DA CRUZ, intitulada **PERFIL METABOLÔMICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN E SÍNDROME METABÓLICA**, sob orientação da Profa. Dra. Celia Regina Nogueira de Camargo. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CELIA REGINA NOGUEIRA DE CAMARGO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIA WANY LOUZADA STRUFALDI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / EPM/São Paulo - Unifesp, Profa. Dra. KHRISTIANI DE ALMEIDA BATISTA VILAMIU (Participação Virtual) do(a) Universidade Nove de Julho. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CELIA REGINA NOGUEIRA DE CAMARGO

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pais que me deram todas as oportunidades para que eu realizasse os meus sonhos de criança. A bondade, honestidade, humildade e o caráter de vocês me fazem ter força, determinação e coragem para nunca desistir. Que eu consiga levar para cada criança os valores que vocês me ensinaram e que eu seja um instrumento de Deus para fazer o bem ao próximo.

À minha filha: Gabriela. Gabi, você é a maior benção da minha vida e me ensina diariamente o que verdadeiro significado do amor. Trouxe luz, felicidade e propósito à minha existência. É a menina mais meiga, doce e amável que já vi. Ensinou-me o que é doação e me inspira a ser uma pessoa melhor no mundo.

Ao meu irmão amado, Rafael, que está sempre ao meu lado, fazendo-me sentir seu amor e presença, dando-me forças para superar todas as dificuldades. Sinto muito a sua falta, mas sei que estará caminhando lado a lado comigo, de mãos dadas na mesma direção, porém em caminhos paralelos.

A todas as famílias e às nossas crianças tão amadas com síndrome de Down que participaram do trabalho. Serei eternamente grata pela confiança depositada em nossa pesquisa e no cuidado a esses anjinhos tão abençoados. Vocês trazem alegria e luz, e são meu principal propósito na pediatria. Cuidar de vocês é o que preenche o meu coração de amor e traz sentido a minha vida. Espero, de coração, que o cuidado com a síndrome de Down seja aprimorado ao longo dos anos. Eu acredito muito em vocês.

Agradeço ainda aos meus queridos avós e minha família que são meu alicerce e exemplo de união.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte inesgotável de vida, luz e sabedoria. Sustentou-me nos momentos de fraqueza, renovou minhas forças e guiou meus passos. Agradeço pela saúde, coragem, serenidade e perseverança que tornaram possível cada desafio superado. Esta tese hoje se concretiza, graças às bênçãos do Senhor.

À minha orientadora, Professora Titular Dra. Célia Regina Nogueira, minha inspiração como pessoa, médica e orientadora. Agradeço muito por Deus ter me dado a oportunidade de tanto aprendizado e crescimento. Sua paciência, dedicação, sabedoria, calma e experiência foram fundamentais para meu crescimento como pesquisadora acadêmica. O amor que a senhora tem por todos os seus alunos e por Deus certamente me inspiram e me transformam como pessoa. Obrigada pela oportunidade que me deu.

À Professora Dra. Cátia Regina Branco da Fonseca, a pediatra que sempre acreditou em mim e me deu a oportunidade de ser minha orientadora do mestrado e coorientadora do doutorado. Agradeço muito por Deus ter nos unido e ter tido a abençoada oportunidade de tanto aprendizado e crescimento ao longo de tantos anos e realizações juntas, com tantos aspectos em comum. A inteligência que a senhora tem, a capacidade de realizar diversas atividades com tanta sabedoria e brilhantismo, encantam-me e inspiram-me.

Ao Dr. Gil Kruppa Vieira, o melhor endocrinologista pediátrico. Marcou a minha vida, sempre segurando a minha mão e se tornou um pai durante todos os anos de nossa convivência. Serei eternamente grata a Deus por todos os conselhos, ajudas e ensinamentos em endocrinologia pediátrica.

Aos meus professores da graduação, Dr. José Ribamar Borges Mendes e Dra. Gannabathula Sree Vani, por terem brotado em mim a semente do conhecimento, por serem meus heróis e inspiradores. Serei eternamente grata a todos os ensinamentos que moldaram meu caráter e meus princípios.

À nutricionista Ingrid da Silva Santos e a todos os meus amigos do laboratório de bases genéticas das doenças endocrinológicas e à equipe de pesquisa, em especial à Dra. Maria Teresa Sibio e ao Vinícius Vigliuzzi Peghinelli, por dividirem comigo todas as etapas, experiências vividas e angústias, e por sempre me ajudarem, por serem fonte de inspiração e por me ensinarem que, quando estamos unidos, podemos ir mais longe e fazer a diferença na vida das pessoas.

À equipe ION Medicine Laboratório Clínico e Pesquisa, em especial ao Dr. Lucas Leal por toda dedicação, competência, brilhantismo e auxílio nas análises na metabolômica.

À Dra. Lídia Raquel de Carvalho, por todo apoio, carinho e paciência com as análises estatísticas.

Às bibliotecárias da Divisão Técnica de Biblioteca da UNESP de Botucatu, em especial à Rosemary Cristina da Silva, pelo auxílio na orientação bibliográfica.

À minha banca de qualificação, Profa. Dra. Maria Wany Strufaldi e Dr. Gil Kruppa Vieira, por serem grandes exemplos na pediatria e por ajudarem com observações construtivas para que eu pudesse aprimorar a dissertação.

À Seção Técnica de Pós-graduação, em especial à Vânia Soler por toda atenção, carinho, ajuda e amizade construída.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram para a realização desta tese que foi construída com muito sacrifício, abdicação, superação, doação e renúncia durante anos. Diversas pessoas e amigos participaram do processo, direta ou indiretamente, dando forças e auxiliando-me na realização deste sonho.

“Toda a sabedoria é vã exceto quando existe trabalho, e todo o trabalho é vazio exceto se houver amor; e quando trabalhais com amor estais a ligar-vos a vós mesmos, e uns aos outros, e a Deus.

“O trabalho é o amor tornado visível.”

Gibran Khalil Gibran

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Down (SD) é a condição genética mais prevalente na pediatria e está frequentemente associada a disfunções endócrino-metabólicas, como a síndrome metabólica (SM). Apesar da relevância clínica, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ainda não estão completamente elucidados. A metabolômica surge como ferramenta promissora para investigar estas alterações, por meio da identificação e quantificação de metabólitos e suas vias de atuação no organismo.

Objetivos: Avaliar o perfil metabolômico de crianças e adolescentes com a SD e comparar os achados entre indivíduos com e sem SM, além de caracterizar o estado nutricional, o perfil metabólico (glicêmico e lipídico) e tireoidiano. **Metodologia:** Estudo clínico observacional, transversal, com 53 crianças e adolescentes com SD acima dos três anos, realizado em ambulatório pediátrico e aprovado pelo Comitê de Ética. Foram realizadas avaliações antropométricas, bioquímica (perfil glicêmico, lipídico e tireoidiano) e metabolômica não direcionada em plasma por LC-MS (cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas). As análises estatísticas foram conduzidas no *software* SAS v.9.4, considerando-se significância estatística para $p < 0,05$. A metabolômica foi processada no *MetaboAnalyst*, incluindo análise de componentes principais (PCA), dendrograma, análise discriminante por mínimos quadrados parciais ortogonais (OPLS-DA), teste t de *Student*, mapa de calor (*Heatmap*), análise de *fold change*, curva ROC e avaliação das probabilidades de classes previstas. **Resultados:** A maioria das crianças era eutrófica (77,3%), com prevalência de SM em 11,3%. As alterações metabólicas mais frequentes foram triglicerídeos elevados (47,2%), HOMA (avaliação da homeostase de resistência à insulina) alterado (32,1%), HDL (colesterol de lipoproteína de alta densidade) reduzido (30,1%) e pressão arterial elevada (28,3%). Dislipidemia esteve presente em 22,6% dos participantes, e 13% apresentaram disfunções tireoidianas, com predomínio de hipotireoidismo subclínico (9,4%). A análise metabolômica revelou perfis distintos entre os grupos com e sem SM. Indivíduos com SM apresentaram maior homogeneidade metabólica e abundância elevada de quatro metabólitos: *N-Stearoyl Aspartic acid*, *SL 20:2*; *O/26:0*, *Galactosylpyridinoline* e *N-Stearoyl Glutamic acid*. No grupo controle os compostos mais abundantes foram o *Oxitriptan 1 (5-hidroxitriptofano)* e *3-Sulfodeoxycholic acid*. **Conclusão:** O estudo evidencia a importância do rastreamento precoce de alterações cardiometabólicas na SD, independentemente do estado nutricional. De forma inédita, a abordagem metabolômica identificou biomarcadores associados à SM, e demonstra seu potencial como ferramenta complementar no diagnóstico precoce e na individualização do cuidado clínico nesta população.

Palavras-chave: Síndrome de Down; disfunções endócrino-metabólicas; síndrome metabólica; biomarcadores; metabolômica.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is the most prevalent genetic condition in pediatrics and is frequently associated with endocrine-metabolic disorders, such as metabolic syndrome (MS). Despite its clinical relevance, the underlying pathophysiological mechanisms are not yet fully elucidated. Metabolomics emerges as a promising tool to investigate these alterations by identifying and quantifying metabolites and their pathways of action in the body. **Objectives:** To evaluate the metabolomic profile of children and adolescents with DS and compare the findings between individuals with and without MS, in addition to characterizing nutritional status, metabolic (glycemic and lipid) profile, and thyroid function. **Methodology:** This observational, cross-sectional clinical study, with 53 children and adolescents with DS over the age of three, was conducted in a pediatric outpatient clinic and approved by the Ethics Committee. Anthropometric, biochemical (glycemic, lipid, and thyroid profiles), and untargeted metabolomics assessments were performed in plasma by LC-MS (liquid chromatography coupled with mass spectrometry). Statistical analyses were conducted using SAS v.9.4 software, considering statistical significance at $p < 0.05$. Metabolomics were processed in MetaboAnalyst, including principal component analysis (PCA), dendrogram, orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA), Student's t-test, heat map (Heatmap), fold change analysis, ROC curve, and assessment of predicted class probabilities. **Results:** Most children were eutrophic (77.3%), with a prevalence of MetS of 11.3%. The most frequent metabolic alterations were elevated triglycerides (47.2%), altered HOMA (homeostasis assessment of insulin resistance) (32.1%), reduced HDL (high-density lipoprotein cholesterol) (30.1%), and elevated blood pressure (28.3%). Dyslipidemia was present in 22.6% of participants, and 13% had thyroid dysfunction, with a predominance of subclinical hypothyroidism (9.4%). Metabolomic analysis revealed distinct profiles between the groups with and without MetS. Individuals with MetS presented greater metabolic homogeneity and a higher abundance of four metabolites: N-Stearoyl Aspartic acid, SL 20:2;O/26:0, Galactosylpyridinolone, and N-Stearoyl Glutamic acid. In the control group, the most abundant compounds were Oxitriptan 1 (5-hydroxytryptophan) and 3-Sulfodeoxycholic acid. **Conclusion:** This study highlights the importance of early screening for cardiometabolic alterations in DS, regardless of nutritional status. In a unique approach, the metabolomic approach identified biomarkers associated with MS and demonstrates its potential as a complementary tool for early diagnosis and individualized clinical care in this population.

Keywords: Down syndrome; endocrine-metabolic disorders; metabolic syndrome; biomarkers; metabolomics.

Sumário

1. Introdução	1
1.1. A Síndrome de Down	1
1.2. A Síndrome de Down e as comorbidades metabólicas associadas	7
1.2.1. Síndrome metabólica	7
1.2.2. Dislipidemias	12
1.2.3. <i>Diabetes mellitus</i>	14
1.2.3.1. <i>Diabetes mellitus</i> tipo 1 na SD	15
1.2.3.2. <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 na SD	15
1.2.4. Hipertensão arterial sistêmica	16
1.2.5. Disfunções tireoidianas	17
1.3. Diagnóstico nutricional das crianças com SD	21
1.4. Diretrizes brasileiras sobre pesquisas de doenças metabólicas em pessoas com a SD	24
1.5. Metabolômica	25
2. Hipótese	28
3. Justificativa	28
4. Objetivos	29
4.1. Geral	29
4.2. Específicos	29
5. Método	30
5.1. Desenho e cenário do estudo	30
5.2. Critérios de inclusão e de exclusão do estudo	31
5.3. Avaliação nutricional	31
5.4. Análise bioquímica	32
5.4.1. Perfil glicêmico	32
5.4.2. Perfil lipídico	33

5.4.3. Síndrome metabólica.....	34
5.4.4. Função tireoidiana.....	35
5.4.5. Análise metabólica	36
5.4.5.1. Preparo das amostras	36
5.4.5.2. Análise das amostras	37
5.4.5.3. Processamento dos dados	39
5.5. Análise estatística	39
6. Resultados	41
6.1. Caracterização nutricional e metabólica	41
6.2. Metabólica.....	47
6.2.1. Identificação de biomarcadores.....	59
7. Discussão	64
8. Conclusão	82
9. Considerações finais	84
Referências	86
Anexos	105

LISTA DE QUADROS, TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

QUADROS

Quadro 1- Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em crianças e adolescentes, conforme diferentes autores.....	11
Quadro 2- Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dL) em crianças.....	33
Quadro 3- Valores de referência para síndrome metabólica em crianças e adolescentes.....	35
Quadro 4 - Metabólitos selecionados com acurácia superior a 0.8.....	59

TABELAS

Tabela 1- Caracterização da população do estudo.....	41
Tabela 2- Classificação nutricional da população do estudo.....	41
Tabela 3 - Classificação metabólica da população do estudo.....	42
Tabela 4- Caracterização do perfil lipídico da população do estudo.....	43
Tabela 5 - Distribuição de frequências das crianças segundo presença de síndrome metabólica e variáveis nutricionais e metabólicas.....	44
Tabela 6 – Diagnóstico de disfunções tireoidianas.....	45
Tabela 7 – Distribuição de frequências das crianças segundo presença de disfunção tireoidiana e variáveis nutricionais* e metabólicas.....	46

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Percentual das alterações metabólicas encontradas nas crianças com SD	47
---	----

FIGURAS

Figura 1 – Sinais morfológicos de SD na face, mãos e pés	3
Figura 2 - Principais endocrinopatias na SD.....	5
Figura 3 - Fluxograma resumido de trabalho envolvido nas duas maneiras de análise da metabolômica após definição do problema biológico.....	26
Figura 4 - Fluxograma explicativo do método e etapas do estudo.....	32
Figura 5 - Análise dos componentes principais (PCA).....	48
Figura 6 - Análise dendrográfica	50
Figura 7 - Importância das variáveis de projeção (VIP).....	53
Figura 8 - Gráfico de dispersão	54
Figura 9 - Mapa de calor com os 30 compostos mais significativos.....	56
Figura 10 – Gráfico de dispersão dos valores de <i>Fold Change</i>	58
Figura 11 - Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)	60
Figura 12 - Visualização das probabilidades preditas.....	63

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....	105
Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	106
Anexo 3 - Termo de assentimento livre e esclarecido.....	108

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) foi descrita pela primeira vez pelo médico John Langdon Down, em 1866. Em seus trabalhos o médico descreve o fenótipo das crianças e a deficiência intelectual (Wuo, 2007). Com os avanços nas pesquisas genéticas, em meados do século XX, o médico francês Jerome Lejeune identificou sua etiologia genética ao detectar ser uma condição em que há a presença de um cromossomo adicional no par 21, em 95% dos casos, o que justificou a nomeação de síndrome de Down ou trissomia 21 (T21), em homenagem a John Langdon Down que iniciou o tema no meio científico (Henn, 2007). Além da não disjunção que leva a um cromossomo extra no par 21 (responsável por 96% dos casos), há outros mecanismos genéticos, como translocação no cromossomo 14 (3 a 4% de prevalência), mosaicismo (1 a 2% de casos) e trissomia parcial (<1% de ocorrência) (Epstein *et al.*, 1991).

É a condição cromossômica mais comum no Brasil, com prevalência atual de 1 a cada 700 nascidos vivos (Lirio; Bovi; Furlan, 2024). Segundo o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no ano de 2021, a estimativa de portadores de SD no país era em torno de 300 mil pessoas. Ocorre independente de classe social, etnia ou gênero. Sua incidência aumenta proporcionalmente com a idade materna, principalmente nos casos de etiologia da trissomia do cromossomo 21 como alteração cromossômica. Uma gestação aos 30 anos tem um risco de 1/952 de nascer uma criança com SD, e aos 40 anos o risco sobe para 1/84 (Alves, 2025; Lirio; Bovi; Furlan, 2024). Os cuidados multidisciplinares são necessários a estas crianças, pois apresentam maior predisposição a diversas situações clínicas, como prematuridade, deficiência intelectual, malformações cardíacas e gastrointestinais, alterações visuais, auditivas e ortodônticas,

complicações respiratórias, disfunções endócrino-metabólicas, distúrbios neurológicos e hematológicos, e início precoce de Alzheimer (Alves, 2025; Peters, 2023; Mustacchi; Salmona; Mustacchi, 2017; Bull, 2011).

Estudar as comorbidades associadas a ela, para propormos estratégias de tratamento e melhoria na qualidade de vida, traz benefícios ao crescimento e desenvolvimento destas crianças, à sociedade e aos serviços de saúde. As pessoas com SD tem potencial de desenvolvimento quando estimuladas precocemente, decorrente do grande potencial de neuroplasticidade, desde que o estímulo seja intenso e precoce (Campos-Campos *et al.*, 2021; Mustacchi; Salmona; Mustacchi, 2017; Piatti *et al.*, 2022).

O diagnóstico da SD pode ser feito desde o pré-natal, preferencialmente com métodos não invasivos como ultrassom, testes bioquímicos e testes genéticos e moleculares avançados, como o sequenciamento genético que melhoram a precisão diagnóstica (Vela *et al.*, 2025). O diagnóstico pós-natal é clínico, por meio do reconhecimento de características fenotípicas logo ao nascimento, demonstrado na figura 1. Alguns sinais clínicos foram descritos e organizados como sinais cardinais de Hall: perfil facial achatado (90%), reflexo de Moro ausente ou diminuído (90%), hipotonia (80%), hipermobilidade articular (80%), fendas palpebrais oblíquas (80%), pele redundante na nuca (80%), displasia de pelve vista no raio-x (70%), hipoplasia da falange média do 5º quirodáctilo (60%), orelhas pequenas e arredondadas (60%) e prega palmar única (45%). Todos os recém-nascidos com a SD apresentam pelo menos quatro destes sinais clínicos e 90% deles pelo menos seis sinais (Hall, 1966).

REFERÊNCIAS

ABBOTT. **Manual do produto – Free TSH reagent kit**. São Paulo: ABBOTT Laboratórios do Brasil Ltda, 2018. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#!/saude/25351696425201716/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

ABBOTT. **Manual do produto –T4L reagent kit**. São Paulo: ABBOTT Laboratórios do Brasil Ltda, 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#!/saude/25351691959201748/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

ADELEKAN, T. *et al.* Lipid profiles of children with Down Syndrome compared with their siblings. **Pediatrics**, Springfield, v. 129, n. 6, p.1382-1387, 2012.

AHRENS, W. *et al.* Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. **Int. J. Obes. (Lond)**, London, v. 38, p. S4-S14, 2014. Suppl. 2.

ALCARRAZ-VIZÁN, G. *et al.* Inhibition of BACE2 counteracts hIAPP-induced insulin secretory defects in pancreatic β -cells. **FASEB J.**, Bethesda, v. 29, p. 95-104, 2015.

AL-HAMAD, D.; RAMAN, V. Metabolic syndrome in children and adolescents. **Transl. Pediatr.**, Salt Lake City, v. 6, n. 4, p. 397-407, 2017.

AL-ISSA, S. *et al.* Thyroid dysfunction in patients with Down Syndrome: beyond hypothyroidism. **World J. Biol. Pharm. Health Sc.**, India, v. 14, n. 3, p. 63-68, 2023.

ALJOHANI, A.; SYED, D.; NTAMBI, J. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 regulation of systemic metabolism. **Trends Endocrinol. Metab.**, Amsterdam, v. 28, n.12, p. 831-842, 2017.

ALMEIDA, C. A. N. *et al.* Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body index. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 136-140, 2008.

ALMEIDA, E. W. D.; GREGOUL, M. Perfil lipídico de pessoas com síndrome de Down: uma revisão de literatura. **J. Hum. Growth Dev.**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 197-208, 2020.

ALNOUTI, Y. Bile acid sulfation: a pathway of bile acid elimination and detoxification. **Toxicol. Sci.**, Cary, v. 108, n. 2, p. 225-246, 2009.

ALSEEKH, S.; FERNIE, A. Metabolomics 20 years on: what have we learned and what hurdles remain?. **Plant J. Cell Mol. Biol.**, Hoboken, v. 94, n. 6, p. 933-942, 2018.

ALVES, C. A. D. **Disfunção tireoidiana na síndrome de Down**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Endocrinologia, 2024.

ALVES, C. A. D. **Dislipidemia na criança e no adolescente**: orientações para o pediatra. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Endocrinologia, 2020. (Guia Prático de Atualização, 8).

ALVES, C. A. D. **Endocrinologia pediátrica**. 2. ed. Barueri: Manole, 2025.

ALVES, C. A. D. **Síndrome metabólica**: o que o pediatra precisa saber. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Endocrinologia, 2025.

ALVES, C. A. D. **Curvas de crescimento brasileiras para síndrome de Down**: a importância de sua utilização na prática clínica. Rio de Janeiro: Departamento de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018.

ALVES, C. A. D. **Endocrinologia pediátrica**. Barueri: Manole, 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes—2025. **Diabetes Care**, New York, v. 48, p. S1–S350, 2025. Suppl. 1.

AMR, N. H. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: an update. **Acta Biomed.**, Parma, v. 89, n. 1, p. 132-139, 2018.

ANTONARAKIS, S. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. **Nat. Rev. Genet.**, London, v. 18, n. 3, p. 147-163, 2016.

APOSTOLOPOULOU, M. *et al.* Specific hepatic sphingolipids relate to insulin resistance, oxidative stress, and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. **Diabetes Care**, New York, v. 41, n. 6, p. 1235-1243, 2018.

ARAYA, P. *et al.* IGF1 deficiency integrates stunted growth and neurodegeneration in Down syndrome. **Cell Rep.**, Cambridge, v. 41, n. 13, p. 111883, 2022.

ARIZMENDI, K. *et al.* Growth charts for Mexican children with Down syndrome. **Am. J. Med. Genet. A.**, Hoboken, v. 188, n. 4, p. 1170-1183, 2022.

ASLAM, A. *et al.* Diabetes and obesity in Down syndrome across the lifespan: a retrospective cohort study using U.K. electronic health records. **Diabetes Care**, New York, v. 45, n. 12, p. 2892-2899, 2022.

ASUA, D. R. D. *et al.* Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. **Res. Dev. Disabil.**, New York, v. 35, n. 11, p. 2942-2949, 2014.

AU, A. Metabolomics and Lipidomics of Ischemic Stroke. **Adv. Clin. Chem.**, New York, v. 85, p. 31-69, 2018.

BACKENROTH, D. *et al.* CANOES: detecting rare copy number variants from whole exome sequencing data. **Nucleic Acids Res.**, Oxford, v. 42, n. 12, p. e97, 2014.

BAKSH, R. *et al.* Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records. **Lancet Public Health**, London, v. 8, n. 6, p. e453-e462, 2023.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BASIL, J. *et al.* Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. **J. Pediatr.**, Cincinnati, v. 173, p. 143-148, 2016.

BATTISTA, N.; BARI, M.; BISOGNO, T. N-Acyl amino acids: metabolism, molecular targets, and role in biological processes. **Biomolecules**, Basel, v. 9, n. 12, p. 822, 2019.

BELLERI, P. *et al.* The role of diet and physical activity in obesity and overweight in children with Down Syndrome in developed countries. **Children**, Verona, v. 11, n. 9, p. 1056, 2024.

BERTAPELLI, F. *et al.* Growth charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. **J. Epidemiol.**, Tokyo, v. 27, n. 6, p. 265-273, 2017.

BERTIER, G.; HETU, M.; JOLY, Y. Unsolved challenges of clinical whole-exome sequencing: a systematic literature review of end-users' views. **BMC Med. Genomics**, London, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2016.

BHALLA, A. *et al.* Growth charts for weight and height of Indian children with Down syndrome. **Am. J. Med. Genet. Part A**, Hoboken, v. 194, n. 7, p. e63571, 2024

BIESECKER, L. G.; GREEN, R. C. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. **N. Engl. J. Med.**, London, v. 370, n. 25, p. 2418–2425, 2014.

BINT, S. M. *et al.* Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavagestage embryos-implications for preimplantation genetic diagnosis. **Hum. Reprod.**, Oxford, v. 26, n. 6, p. 1575-1584, 2011.

BITTLES, A. H.; GLASSON, E. J. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. **Dev. Med. Child Neurol.**, London, v. 46, n. 4, p. 282–286, 2004.

BONDE, Y.; EGGERTSEN, G.; RUDLING, M. Mice abundant in muricholic bile acids show resistance to dietary induced steatosis, weight gain, and to impaired glucose metabolism. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 275, n. 1, p. 27-38, 2016.

BOURNVILLE, L. M. L'idiotie mongolienne. **Progress Medecine**, France, v. 3, p. 117, 1903.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRESOLIN, N. L. **Hipertensão arterial na infância e adolescência**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Nefrologia, 2019.

BULL, M. J. Health supervision for children with Down syndrome. **Pediatrics**, Springfield, v. 128, n. 2, p. 393-406, 2011.

BUONUOMO, P. S. *Et al.* Lipid profiles in a large cohort of Italian children with Down Syndrome. **Eur. J. Med. Genet.**, Amsterdam, v. 59, n. 8, p. 392–395, 2016.

CACCIATORE, S.; LODA, M. Innovation in metabolomics to improve personalized healthcare. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 1346, n. 1, p. 57-62, 2015.

CAI, J. *et al.* Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. **Pharmacol. Ther.**, Oxford, v. 237, p. 108238, 2022.

CAI, S. *et al.* Alterations in intestinal microbiota and metabolites in individuals with Down syndrome and their correlation with inflammation and behavior disorders in mice. **Front. Microbiol.**, Laussane, v. 14, p. 1016872, 2023.

CALCATERRA, V. *et al.* Timing, prevalence, and dynamics of thyroid disorders in children and adolescents affected with Down syndrome. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, Berlin, v. 33, p. 885–891, 2020.

CAMMARATA-SCALISI, F.; GONZÁLEZ, S.; ÁLVAREZ-NAVA, F. Síndrome metabólico en el síndrome de Down. **Rev. Venez. Endocrinol. Metab.**, Mérida, v. 14, n. 2, p. 96-106, 2016.

CAMPOS-CAMPOS, K. *et al.* Importancia de la estimulación temprana para el desarrollo motor en niños con síndrome de Down: Una revisión sistemática. **Rev. Peru. Cienc. Act. Fís. Deporte**, Arequipa, v. 8, n. 3, p. 1210–1219, 2021.

CANGIANO, C. *et al.* Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 56, n. 5, p. 863-867, 1992.

CANUTO, G. *et al.* Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 75-91, 2017.

CARON, L. *et al.* First-trimester screening for Down syndrome using quadruple maternal biochemical markers. **Clin. Chem. Lab. Med.**, Berlin, v. 61, n. 9, p. 1630-1635, 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION; NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **Growth charts**. Washington: National Center for Health Statistics, 2010. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acesso em: 30 maio 2015.

CHAPMAN, L. R. *et al.* Gene expression studies in down syndrome: what do they tell us about disease phenotypes. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 25, n. 5, p. 2968, 2024.

CHAURASIA, B.; SUMMERS, S. Ceramides in metabolism: key lipotoxic players. **Annu. Rev. Physiol.**, Palo Alto, v. 83, p. 303-330, 2020.

CHÁVEZ-TALAVERA, O. *et al.* Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and NAFLD. **Gastroenterology**, Springfield, v. 152, n. 7, p. 1679-1694, 2017.

CHEN, M. *et al.* Investigation into potential mechanisms of metabolic syndrome by integrative analysis of metabolomics and proteomics. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 17, n. 7, p. E0270593, 2022.

CHEN, W.; BERENSON, G. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 2-1, 2007.

CODAZZI, V. *et al.* Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. **Endocrine**, Totowa, v. 84, n. 1, p. 16-28, 2024.

COPPEDÈ, F. Risk factors for Down syndrome. **Arch. Toxicol.**, Berlin, v. 90, p. 2917-2929, 2016.

DE BOER, J. *et al.* New insights in the multiple roles of bile acids and their signaling pathways in metabolic control. **Curr. Opin. Lipidol.**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 194-202, 2018.

DE LA PIEDRA, M. J. *et al.* High frequency of dyslipidemia in children and adolescents with Down Syndrome. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 88, n. 5, p. 595-601, 2017.

DI ANGELANTONIO, E. *et al.* Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. **JAMA**, Chicago, v. 302, n. 18, p. 1993-2000, 2009.

DIERSSEN, M. *et al.* Down Syndrome is a metabolic disease: altered insulin signaling mediates peripheral and brain dysfunctions. **Front. Neurosci.**, Laussane, v. 14, n. 670, p. 1-19, 2020.

DING, S. *et al.* Metabolic medicine: the mechanism of metabolic influence on diseases of various systems. **Metab. Transl. Med.**, Beijing, v. 1, n. 3, p. 180-192, 2023.

DUNN, W. B. *et al.* Systems level studies of mammalian metabolomes: the roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Chem. Soc. Rev.**, London, v. 40, n. 1, p. 387–426, 2011.

EPSTEIN, C. J. *et al.* Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. **Am. J. Hum. Genet.**, Baltimore, v. 49, n. 1, p. 207-235, 1991.

FELIX, N. D. C.; NOBREGA, M. M. L. Síndrome metabólica: análise conceitual no contexto da enfermagem. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 27, p. e3186, 2019.

FERLAZZO, N. *et al.* Is melatonin the cornucopia of the 21st century? **Antioxidants**, Basel, v. 9, n. 11, p. 1088, 2020.

FERNANDEZ, J. R. *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative sample of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **J. Pediatr.**, St. Louis, v. 145, n. 4, p. 439-444, 2004.

FIEHN, O. Metabolomics--the link between genotypes and phenotypes. **Plant Mol. Biol.**, Dordrecht, v. 48, n. 1–2, p. 155–171, 2002.

FIORUCCI, S. *et al.* Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. **Trends Pharmacol. Sci.**, Amsterdam, v. 30, n. 11, p. 570-580, 2009.

FLYNN, J. T. *et al.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, Springfield, v. 140, n. 3, p. e20171904, 2017.

FUCHS, C. *et al.* Bile acid metabolism and signaling in liver disease. **J. Hepatol.**, Genebra, v. 19, n. 7, p. 432-450, 2024.

FURUKAWA, S. *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J. Clin. Invest.**, Chicago, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2004.

GARCIA-DE LA PUENTE, S. *et al.* Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. **BMC Pediatr.**, London, v. 21, n. 1, p. 77, 2021.

GARCIA-GIUSTINIANI, D.; STEIN, R. Genética das dislipidemias. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 106, n. 5, p. 434-438, 2016.

GASMI, A. *et al.* Obesity and insulin resistance: associations with chronic inflammation, genetic and epigenetic factors. **Curr. Med. Chem.**, Sharjah, v. 28, n. 4, p. 800-826, 2020.

GHOSH, S. *et al.* Editorial: Down syndrome: genetic and epigenetic influences on this multi-faceted condition. **Front. Genet.**, Lausanne, v. 14, p. 1163133, 2023.

GIANNINI, C. *et al.* Role of bile acids in overweight and obese children and adolescents. **Frontiers Endocrinol.**, Lausanne, v. 13, p. 1011994, 2022.

GILLENWATER, L. *et al.* Integrated analysis of immunometabolic interactions in Down syndrome. **Sci. Adv.**, Washington, v. 10, n. 50, p. eadq3073, 2024.

GIUSSANI, P.; PRINETTI, A.; TRINGALI, C. The role of Sphingolipids in myelination and myelin stability and their involvement in childhood and adult demyelinating disorders. **J. Neurochem.**, Oxford, v. 156, n. 4 p. 403-414, 2020.

GREEN, C. *et al.* Sphingolipids in metabolic disease: the good, the bad, and the unknown. **Cell. Metab.**, Cambridge, v. 33, n. 7, p. 1293-1306, 2021.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu. Rev. Immunol.**, Palo Alto, v. 29, p. 415-445, 2011.

GUERRERO, C. *et al.* A systematic review and meta-analysis of serum lipid concentrations in people with Down syndrome. **J. Intellect. Disabil. Res.**, London, v. 68, n. 6, p. 553-563, 2024.

HALL, B. Mongolism in newborn infants. An examination of the criteria for recognition and some speculations on the pathogenic activity of the chromosomal abnormality. **Clin. Pediatr. (Phila)**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 4-12, 1966.

HANNUN, Y.; OBEID, L. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.**, London, v. 9, n. 2, p. 139-150, 2008.

HENN, C. G. **O envolvimento paterno e a experiência da paternidade no contexto da síndrome de Down.** 2007. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

HETMAN, M.; BARG, E. Pediatric population with Down syndrome: obesity and the risk of cardiovascular disease and their assessment using omics techniques-Review. **Biomedicines**, Basel, v. 10, n. 12, p. 3219, 2022.

HOLLAND, W.; SUMMERS, S. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: New insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism. **Endocr. Rev.**, Washington, v. 29, n. 4, p. 381-402, 2008.

HUGGARD, D.; DOHERTY, D. G.; MOLLOY, E. J. Immune dysregulation in children with Down Syndrome. **Front. Pediatr.**, Lausanne, v. 8, p. 73, 2020.

ISHIHARA, K.; AKIBA, S. A Comprehensive diverse'-omics' approach to better understanding the molecular pathomechanisms of Down syndrome. **Brain Sci.**, Basel, v. 7, n. 4, p. 44, 2017.

JADHAV, K. *et al.* Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR. **Mol. Metab.**, v. 9, p. 131-140, 2018.

JANKOWSKI, M. *et al.* Lipid profile, Lp (a) levels, and HDL quality in adolescents with Down syndrome. **J. Clin. Med.**, Basel, v. 11, n. 15, p. 4356, 2022.

KANG, S. *et al.* Sphingolipid metabolism and obesity-induced inflammation. **Front. Endocrinol.**, Laussane, v. 4, p. 67, 2013.

KATONA, Z. F.; SASS, P.; MOLNAR-PERL, I. Simultaneous determination of sugars, sugar alcohols, acids and amino acids in apricots by gas chromatography-mass spectrometry. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v. 847, p. 91-102, 1999.

KATSANIS, S.; KATSANIS, N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. **Nat. Rev. Genet.**, London, v. 14, n. 6, p. 415-426, 2013.

KAYACAN, Y. *et al.* A new oxidative stress indicator: effect of 5-hydroxytryptophan on thiol-disulfide homeostasis in exercise. **Nutrition**, Philadelphia, v. 63-64, p. 114-119, 2019.

KOJTA, I.; CHACIŃSKA, M.; BŁACHNIO-ZABIELSKA, A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 5, p. 1305, 2020.

KOLCHEVA, J.; ADRIANOV, A. Clinical and neurological aspects of endocrine disorders in Down syndrome in children. **Med. Soc. Expert Eval. Rehabil.**, Saint Petersburg, v. 26, n. 3, p. 165-174, 2024.

KRAHMER, N.; FARESE, R. V.; WALTHER, T. C. Balancing the fat: Lipid droplets and human disease. **EMBO Mol. Med.**, Heidelberg, v. 5, n. 7, p. 973-983, 2013.

KWAIFA, I. *et al.* Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. **Biomolecules**, Basel, v. 10, n. 2, p. 291, 2020.

LA PUENTE, G. *et al.* Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. **BMC Pediatr.**, London, v. 21, p. 77, 2021.

LÉVY-MARCHAL, C. *et al.* Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, New York, v. 95, n. 12, p. 5189-5198, 2010.

LIN, S. *et al.* Bile acids and their receptors in regulation of gut health and diseases. **Progr. Lipid Res.**, Amsterdam, v. 89, p. 101210, 2022.

LIRIO, K.; BOVI, B.; FURLAN, J. Prevalência da síndrome de Down relacionada com a idade materna no Brasil. **Revistaft**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, p. e.8276, 2024.

LITWIN, M.; KUŁAGA, Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. **Pediatr. Nephrol.**, Berlin, v. 36, p. 825–837, 2020.

LOGROÑO, I. *et al.* Epigenetics in the transgenerational transmission of chronic diseases in the context of poverty with a perinatal approach. **ESPOCH Congr.**, Riobamba, v. 1, n. 6, p. 1619-1625, 2021.

LONG, J. Z. *et al.* Ablation of PM20D1 reveals N-acyl amino acid control of metabolism and nociception. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, Washington, v. 115, n. 29, p. e6937-e6945, 2018.

LONG, J. Z. *et al.* The secreted enzyme PM20D1 regulates lipidated amino acid uncouplers of mitochondria. **Cell**, Cambridge, v. 166, n. 2, p. 424-435, 2016.

LOPES, V. P.; MAIA, J. A. R. Períodos críticos ou sensíveis: revisar um tema polêmico à luz da investigação empírica. **Rev. Paul. Educ. Fis.**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 128-140, 2000.

MAFFEI, M. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 22, n. 1, p. 181, 2020.

MAGGE, S. N. *et al.* Cardiometabolic risk and body composition in youth with Down syndrome. **Pediatrics**, Springfield, v. 144, n. 2, p. e.20190137, 2019.

MARTINS, M. P. **Função tireoidiana e nível de zinco na síndrome de Down**. 2008. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, p. 412-419, 1985.

MEDINA, J. *et al.* Synthesis, characterization, theoretical studies and biological (antioxidant, anticancer, toxicity and neuroprotective) determinations of a copper (II) complex with 5-hydroxytryptophan. **Biomed. Pharmacother.**, Paris, v. 111, p. 414-426, 2019.

MEIKLE, P.; SUMMERS, S. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders. **Nat. Rev. Endocrinol.**, London, v. 13, n. 2, p. 79-91, 2017.

MELIALA, A. *et al.* The Banana (*Musa balbisiana* Colla) peels flour modulates HTR2B receptor expression in the liver diabetic rats. **HAYATI J. Biosci.**, Bogor, v. 10, p. 1608-1616, 2022.

MELLO, E. D. *et al.* Obesidade exógena. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de pediatria**. 6. ed. Barueri: Manole, 2025. v. 2, seção 24, cap. 7, p. 370-378.

METWALLEY, K. A.; FARGHALY, H. S. Endocrinal dysfunction in children with Down syndrome. **Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, Seoul, v. 27, n. 1, p. 15-21, 2022.

MOHAMMED, S. *et al.* Sphingosine 1-phosphate signaling during infection and immunity. **Prog. Lipid Res.**, Amsterdam, v. 92, p. 101251, 2023.

MOLINARI, S. *et al.* Endocrine, auxological and metabolic profile in children and adolescents with Down syndrome: from infancy to the first steps into adult life. **Front. Endocrinol.**, Lausanne, v. 15, p. 1348397, 2024.

MONNERIE, S. *et al.* Metabolomic and lipidomic signatures of metabolic syndrome and its physiological components in adults: a systematic review. **Sci. Rep.**, London, v. 10, n. 1, p. 669, 2020.

MOREAU, M. *et al.* Metabolic diseases and Down syndrome: how are they linked together? **Biomedicines**, Basel, v. 9, n. 2, p. 221, 2021.

MORTIMER, G. L.; GILLESPIE, K. M. Early onset of autoimmune diabetes in children with Down syndrome-two separate aetiologies or an immune system pre-programmed for autoimmunity? **Curr. Diabets Rep.**, Heidelberg, v. 20, n. 9, p. 47, 2020.

MOURA, A. B. *et al.* Aspectos nutricionais em portadores de síndrome de Down. **Cad. Esc. Saúde**, Curitiba, v. 1, n. 2, p. 1-11, 2014.

MUSTACCHI, R.; MUSTACCHI, Z; SALMONA, P. **Guia do jovem e do adulto com T21**. São Paulo: Memnon, 2020.

MUSTACCHI, Z.; SALMONA, P.; MUSTACCHI, R. **Trissomia 21 (síndrome de Down)**: nutrição, educação e saúde. São Paulo: Memnon, 2017.

MYRELID, Å. *et al.* Epidemiology of birthweight. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 87, n. 2, p. 103, 2002.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. **Pediatrics**, Springfield, v. 128, p. S213, 2011. Suppl. 5.

NEED, A. C. *et al.* Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions. **J. Med. Genet.**, London, v. 49, n. 6, p. 353–361, 2012.

NEWGARD, C. Metabolomics and metabolic diseases: where do we stand? **Cell Metab.**, Cambridge, v. 25, n. 1, p. 43-56, 2017.

NISHIHARA, R. *et al.* Hematological parameters in children with Down syndrome. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 85-90, 2006.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A *et al.* Critério da Associação Brasileira de Nutrologia para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. **Int. J. Nutrol.**, Catanduva, v. 13, n. 3, p. 54–68, 2022.

NORALIEV, I. A. Metabolic syndrome as a pediatric problem. **Texas J. Med. Sci.**, Galveston, v. 33, p. 25-26, 2024.

NORDSTRØM, M. *et al.* Nutritional challenges in children and adolescents with Down syndrome. **Lancet Child Adolesc. Health**, Cambridge, v. 4, n. 6, p. 455–464, 2020.

NOUBIAP, J. J. *et al.* Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. **Lancet Child Adolesc Health**, Cambridge, v. 6, n. 3, p. 158-170, 2022.

OBINATA, H.; HLA, T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation. **Int. Immunol.**, Oxford, v. 31, n. 9, p. 617-625, 2019.

OHNARI, H. *et al.* Amino acids and their N-Acetylated derivatives maintain the skin's barrier function. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 69, n. 7, p. 652-660, 2021.

OLIVEIRA, F. L. C. *et al.* Dislipidemia. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de pediatria**. 6. ed. Barueri: Manole, 2025. v. 2, seção 24, cap. 6, p.363-369.

OLIVER, S. G. *et al.* Systematic functional analysis of the yeast genome. **Trends Biotechnol.**, Amsterdam, v. 16, n. 9, p. 373–378, 1998.

OROZCO, J. *et al.* Metabolomics analysis of children with autism, idiopathic-developmental delays, and Down syndrome. **Transl. Psychiatry**, London, v. 9, n. 1, p. 243, 2019.

PANAGAKI, T. *et al.* Overproduction of H₂S, generated by CBS, inhibits mitochondrial Complex IV and suppresses oxidative phosphorylation in down syndrome. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v. 116, n. 38, p. 18769-18771, 2019.

PANAGAKI, T. *et al.* Role of the cystathionine β-synthase / H₂S pathway in the development of cellular metabolic dysfunction and pseudohypoxia in down syndrome. **Redox Biol.**, Amsterdam, v. 55, p. 102416, 2022.

PAPATRIANTAFYLLOU, E. *et al.* Sleep deprivation: effects on weight loss and weight loss maintenance. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 8, p. 1549, 2022.

PARRA, V. *et al.* Down syndrome critical region 1 gene, rcan1, helps maintain a more fused mitochondrial network. **Circ. Res.**, Dallas, v. 122, n. 6, p. e-20-e33, 2018.

PATHAK, P. *et al.* Farnesoid X receptor induces Takeda G-protein receptor 5 cross-talk to regulate bile acid synthesis and hepatic metabolism. **J. Biol. Chem.**, New York, v. 292, n. 26, p. 11055-11069, 2017.

PECZE, L.; RANDI, E.; SZABÓ, C. Meta-analysis of metabolites involved in bioenergetic pathways reveals a pseudohypoxic state in Down syndrome. **Mol. Med.**, Berlin, v. 26, n. 1, p. 102, 2020.

PECZE, L.; SZABÓ, C. Meta-analysis of gene expression patterns in Down syndrome highlights significant alterations in mitochondrial and bioenergetic pathways. **Mitochondrion**, Amsterdam, v. 57, p. 163-172, 2021.

PEIRIS, H. *et al.* A syntenic cross species aneuploidy genetic screen links RCAN1 expression to β -Cell mitochondrial dysfunction in type 2 Diabetes. **PLoS Genet**, San Francisco, v. 12, n. 5, p. e.1006033, 2016.

PEPLIES, *et al.* Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. **Int. J. Obes. (Lond)**, London, v. 38, p. S39-S47, 2014.

PETERS, V. J. T. Multidisciplinary care for children with Down syndrome in the Netherlands: a modular perspective. **Med. Res. Arch.**, Walnut, v. 11, n. 3, 2023.

PIATTI, A. *et al.* Multidisciplinary early intervention in Down syndrome: a retrospective study. **Minerva Pediatr.**, Turin, v. 74, n. 3, p. 276-282, 2022.

PIERCE, M. J.; LAFRANCHI, S. H.; PINTER, J. D. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. **Horm. Res. Paediatr.**, Basel, v. 87, n. 3, p. 170-178, 2017.

POATY, H. *et al.* Biochemical profile of people with down syndrome: about 25 cases. **EAS J. Biotechnol. Genet.**, Kenya, v. 5, n. 4, p. 1-5, 2023.

POGRIBNA, M. *et al.* Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 69, n. 1, p. 88-95, 2001.

POURHAMZEH, M. *et al.* The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. **Cell. Mol. Neurobiol.**, New York, v. 42, n. 6, p. 1671-1692, 2021.

PUÑALES, M. *et al.* Diabetes Melito tipo 1 e tipo 2. *In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Tratado de pediatria.* 6. ed. Barueri: Manole, 2025. v. 1, seção 16, cap. 4, p.1244-1253.

RACHDI, L. *et al.* Dyrk1a haploinsufficiency induces diabetes in mice through decreased pancreatic beta cell mass. **Diabetologia**, Heidelberg, v. 57, n. 5, p. 960-969, 2014.

RAKUSANOVA, S.; CAJKA, T. Metabolomics and lipidomics for studying metabolic syndrome: insights into cardiovascular diseases, type 1 & 2 diabetes, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Physiol. Res.**, Prague, v. 70, n. 1, p. 165-183, 2024.

RASTOGI, M. *et al.* Integrative multi-omic analysis reveals conserved cell-projection deficits in human Down syndrome brains. **Neuron**, Cambridge, v. 112, n. 15, p. 2503-2523, 2024.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Alexandria, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REGINA, I.; TONG, F. Overview of insulin: more than a hormone for controlling glucose level. **Biomed. Eng. Commun.**, New Zealand, v. 4, n. 2, p. 10, 2025.

RIBAS-FILHO, D.; ALMEIDA, C. A. N. **Livro-texto de obesidade:** uma visão clínica e abrangente da ABRAN. São Paulo: Manole, 2021.

RIGAMONTI, A. *et al.* Identification of a specific plasma sphingolipid profile in a group of normal-weight and obese subjects: a novel approach for a “Biochemical” diagnosis of metabolic syndrome? **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 24, n. 8, p. 7451, 2023.

RIVELLI, A. *et al.* Prevalence of endocrine disorders among 6078 individuals with Down syndrome in the United States. **J. Patient Cent. Res. Rev.**, Milwaukee, v. 9, n. 1, p. 70-74, 2022.

ROSZCZYC-OWSIEJCZUK, K.; ZABIELSKI, P. Sphingolipids as a culprit of mitochondrial dysfunction in insulin resistance and Type 2 Diabetes. **Front. Endocrinol.**, Lausanne, v. 12, p. 635175, 2021.

ROY-VALLEJO, E. *et al.* Adults with Down syndrome challenge another paradigm: When aging no longer entails arterial hypertension. **J. Clin. Hypertens.**, Greenwich, v. 22, p. 1127-1133, 2020.

SAMAD, F. *et al.* Altered adipose and plasma sphingolipid metabolism in obesity. **Diabetes**, Alexandria, v. 55, n. 9, p. 2579-2587, 2006.

SANTORO, J. D. *et al.* Diminished blood pressure profiles in children with Down Syndrome. **Hypertension**, Hagerstown, v. 75, n. 3, p. 819-825, 2020.

SARVER, D. *et al.* Dysregulated systemic metabolism in a Down syndrome mouse model. **Mol. Metab.**, Hamburgo, v. 68, p. 101666, 2022.

SAVAGE, D. B.; PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. **Physiol. Rev.**, Bethesda, v. 87, n. 2, p. 507-520, 2007.

SCHEGG, B. *et al.* Core glycosylation of collagen is initiated by two $\beta(1-O)$ gGalactosyltransferases. **Mol. Cell. Biol.**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 943-952, 2009.

SHU, H. *et al.* Emerging roles of ceramide in cardiovascular diseases. **Aging Dis.**, California, v. 13, n. 1, p. 232-245, 2022.

SIDDIQUI, M. *et al.* Assessment of thyroid hormone abnormalities in patients of down syndrome. **Pakistan J. Intens. Care Med.**, Lahore, v. 2022, p. 14, 2022.

SINGH, S. *et al.* Unveiling the future of metabolic medicine: omics technologies driving personalized solutions for precision treatment of metabolic disorders. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, Amsterdam, v. 682, p. 1-20, 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2024**. São Paulo: Clannad, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Diretrizes de atenção à pessoa com síndrome de Down**. São Paulo: Departamento Científico de Genética, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Diretrizes de atenção à saúde da pessoa com síndrome de Down**. São Paulo: Departamento Científico de Genética Clínica, 2023.

STRUFALDI M. W.; SILVA, E. M.; PUCCINI, R. F. Insulin resistance among Brazilian schoolchildren: association with risk factors for cardiovascular diseases. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 98, n. 10, p. 1646-1650, 2009.

STRUFALDI, M. W.; SILVA, E. M.; PUCCINI, R. F. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. **Diabetes Vasc. Dis. Res.**, London, v. 5, n. 4, p. 291-297, 2008.

SUTANTO, C. *et al.* The impact of 5-hydroxytryptophan supplementation on sleep quality and gut microbiota composition in older adults: A randomized controlled trial. **Clin. Nutr.**, Amsterdam, v. 43, n. 3, p. 593-602, 2024.

SWAMILAKSITA, P. Overcoming health risk of Down Syndrome child with obesity: systematic review. **J. ICSAR**, Malang, v. 6, n. 2, p. 205, 2022.

SYLVESTRE, L. D. C.; BRESOLIN, N. L.; KOCH, V. H. K. Atualização no diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Tratado de pediatria**. 6. ed. Barueri: Manole, 2025. v. 2, seção 22, cap. 13, p.184-205.

SZELIGA, K. *et al.* Subclinical hypothyroidism as the most common thyroid dysfunction status in children with Down's Syndrome. **Front. Endocrinol.**, Laussane, v.1 2, p. 782865, 2022.

TAHAPARY, D. *et al.* Challenges in the diagnosis of insulin resistance: focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. **Diabetes Metab. Syndr.**, New Délhi, v. 16, n. 8, p. 102581,2022.

TENNETI, N. *et al.* Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, Berlin, v. 30, n. 8, p. 831-837, 2017.

THIBAUT, M.; BINDELS, L. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation. **Trends Mol. Med.**, Cambridge, v. 28, n. 3, p. 223-236, 2022.

TING, C. H. *et al.* Employment of people with Down syndrome: a scoping review. **Narra J.**, Indonésia, v. 4, n. 3, p. e1431, 2024.

TIWARI, A.; MAITI, P. TGR5: an emerging bile acid G-protein-coupled receptor target for the potential treatment of metabolic disorders. **Drug Discov. Today**, London, v. 14, n. 9-10, p. 523-530, 2009.

TROPEANO, A. *et al.* The metabolic syndrome in pediatrics: do we have a reliable definition? A systemic review. **Eur. J. Endocrinol.**, Milan, v. 185, n. 2, p. 265-278, 2021.

TSURUMAKI, T. *et al.* Potentiation by neuropeptide Y of 5HT_{2A} receptor-mediated contraction in porcine coronary artery. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v. 544, n. 1-3, p. 111-117, 2006.

VACCA, R. *et al.* Down syndrome: neurobiological alterations and therapeutic targets. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, Amsterdam, v. 98, p. 234-255, 2019.

VAN GAMEREN-OOSTEROM, H. *et al.* Healthy growth in children with Down Syndrome. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 7, n. 2, p. e.31079, 2012.

VELA, M. *et al.* Genetic and molecular tools for the clinical diagnosis of Down syndrome. **Salud Cienc. Tecnol.**, Buenos Aires, v. 5, p. 1027, 2025.

VILLALOBOS, S. *et al.* Assessment of cardiometabolic risk factors in children with Down Syndrome with normal weight: a comparative study against a non-Down Syndrome cohort. **J. Intellect. Disabil. Res.**, Oxford, v. 69, n. 7, p. 605-612, 2025.

WANG, H. *et al.* H. 5-Hydroxytryptophan suppresses the abdominal fat deposit and is beneficial to the intestinal immune function in broilers. **Front. Physiol.**, Geneva, v. 11, p. 655, 2020.

WANG, X. *et al.* Dual agonist prevents progression of nephropathy in diabetes and obesity. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 29, n. 1, p. 118-137, 2017.

WEFFORT, V. R. S.; LAMOUNIER, J. A. (coord.). **Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência**. Barueri: Manole, 2024.

WERNIO, E. *et al.* Analysis of dietary habits and nutritional status of children with Down Syndrome in the context of lipid and oxidative stress parameters. **Nutrients**, Basel, v. 14, n. 12, p. 2390, 2022.

WUO, A. S. A construção social da síndrome de Down. **Cad. Psicopedag.**, São Paulo, v. 6, n. 11, 2007. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-10492007000100002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 31 maio 2019.

YANG, R. *et al.* A. PM20D1 is a circulating biomarker closely associated with obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. **Eur. J. Endocrinol.**, Milan, v. 186, n. 2, p. 151-161, 2021.

YOO, Y.; JOO, S. Serotonin influences insulin secretion in rat insulinoma INS-1E cells. **Int. J. Mol. Sci.**, Basel, v. 25, n. 13, p. 6828, 2024.

YU, V. *et al.* Metabolic syndrome in pediatric practice: definition, diagnostic criteria and principles of patient management (overview). **Medical and Ecol. Probl.**, Poltava, v. 28, n. 1, p. 49-58, 2024.

ZHANG, L. *et al.* Screening and predictive biomarkers for Down Syndrome through amniotic fluid metabolomics. **Prenat. Diagn.**, Chichester, v. 45, n. 1, p. 57-69, 2024.

ZIMMET, P. *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. **Pediatr. Diabetes**, Copenhagen, v. 8, n. 5, p. 299-306, 2007.

ZONG, X. *et al.* A proposed simplified definition of metabolic syndrome in children and adolescents: a global perspective. **BMC Med.**, London, v. 22, n. 1, p. 190, 2024.