

Baixa estatura e obesidade: vários diagnósticos possíveis

ebook.ecog-obesity.eu/pt/clinicas-problemas-saude/baixa-estatura-e-obesidade-varios-diagnosticos-possiveis



Marie-Laure Frelut

Pediatra

Membro fundador da IOTF e da ECOG

Traduzido para Português pelo Grupo Nacional de Estudo e Investigação em Obesidade Pediátrica. Tradutoras: Teresa Pinheiro e Liliana Sá. Revisora: Helena Mansilha.



Baixa estatura: uma definição com base na avaliação da população

Por definição, 50% da população tem uma estatura inferior à média, 25% inferior ao percentil 25 e 3% inferior ao percentil 3 nas curvas de crescimento de referência. A baixa estatura define-se comumente por uma estatura inferior ao P25 ou inferior a (- 2) desvios-padrão. Uma vez que existem diferenças consideráveis na estatura das diferentes populações mundiais, é muito importante a decisão sobre quais as curvas de referência a utilizar. A velocidade de crescimento diminui desde o nascimento em diante, sendo tipicamente de 25cm/ano durante o primeiro ano de vida e de 10cm/ano em média, do primeiro aos 4 anos de idade. Entre os 6 e os 11 anos, o crescimento linear abranda para os cerca de 5 cm/ano, com pouca diferença entre rapazes e raparigas. O surto pubertário de crescimento nas raparigas fá-las crescer 8-10 cm. Nos rapazes, o início da puberdade é mais tardio (geralmente, 1-2 anos depois) e por isso prolonga o crescimento pré-pubertário. A maior amplitude nos rapazes (surto de crescimento 3-5cm maior que no sexo feminino) leva a uma diferença média de 12,5cm na estatura final entre sexos, na idade adulta. A estatura final é atingida no final da puberdade, quando ocorre a fusão das epífises dos membros inferiores, sendo que a idade de início da puberdade é determinante para a estatura final. Tanto a idade como o estadió pubertário devem ser tidos em conta para interpretar uma dada estatura, bem como para estimar a estatura alvo. Raparigas com excesso de peso apresentam habitualmente uma puberdade precoce, ao contrário dos rapazes com excesso de peso que tendem a apresentar uma puberdade mais tardia, relativamente aos seus pares magros. A estatura alvo (EA) pode ser grosseiramente estimada com base na estatura dos pais, desde que a diferença não seja superior a 20cm¹ (Tab-1).

Tabela 1. Estimativa da estatura alvo de uma criança (EA, cm)

EA para raparigas: $(\text{estatura paterna} + \text{estatura materna} - 13) / 2$

EA para rapazes: $(\text{estatura materna} + \text{estatura paterna} + 13) / 2$

Uma baixa estatura indica uma limitação do crescimento ósseo. Existem várias razões que podem explicar este fenómeno: deficiência hormonal, deficiência nutricional, uma resposta óssea anómala aos fatores de crescimento e a fármacos. O impacto da herança genética individual pode variar significativamente, desde ser a única causa, a ser uma contribuição minor para a baixa estatura. A associação entre a obesidade e a baixa estatura é aparentemente um paradoxo demonstrando que o aporte energético não é o único fator para um crescimento adequado. Neste capítulo, iremos analisar do ponto de vista clínico, as causas que podem interligar um excesso de aporte energético com acumulação de gordura a um défice de estatura.

Regulação do crescimento: interação entre hormonas e nutrição

O crescimento depende de várias hormonas e do estado nutricional. A hormona de crescimento (HC) é libertada pela hipófise anterior em pulsos discretos que vão aumentando desde a infância até à puberdade, sob o controlo da hormona hipotalâmica libertadora da HC (GHRH), da ghrelina (uma hormona orexigénica libertada pelo estômago), e pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1). As ações da HC e da IGF1 são ubíquas. A IGF1 exerce um forte *feedback* negativo na secreção da GHRH. A HC pode atuar diretamente ou através da IGF1, sendo que 80% desta é sintetizada no fígado e circula ligada, maioritariamente, à proteína de ligação 3 da IGF1 (IGFBP3) e a uma subunidade ácida lábil (ALS) que em conjunto aumentam a sua estabilidade e semivida. A HC tem pouco efeito direto sobre o osso, contrariamente ao que acontece nos músculos. A IGF1 circulante e a que é segregada localmente, através de ações endócrinas e parácrinas, permite o crescimento dos ossos longos. A ação da IGF1 na proliferação celular é mediada por cascatas de transdução de sinal após a HC e a IGF se ligarem a recetores na superfície celular. As hormonas tiroideias e a hormona paratiroide (PTH) também desempenham um

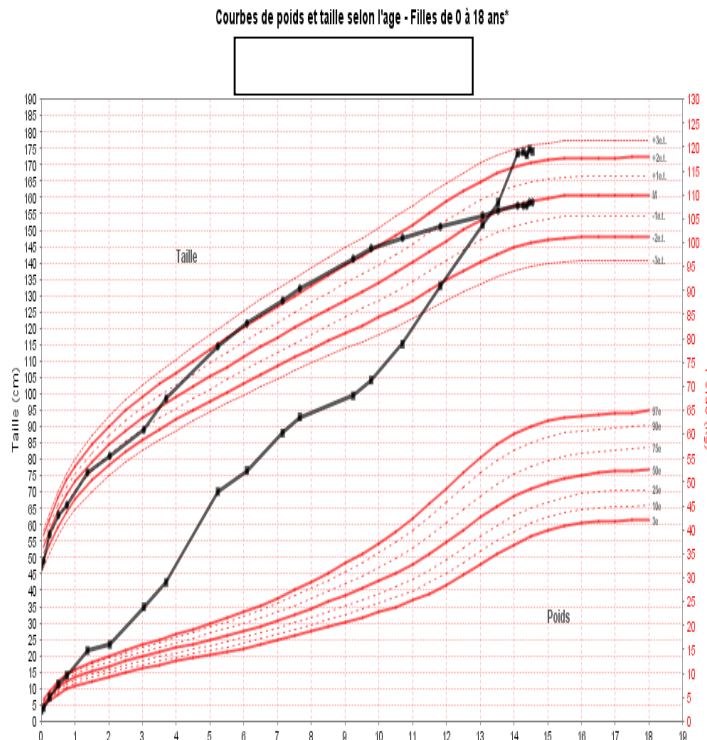
papel determinante no crescimento e maturação óssea. Como consequência, uma baixa estatura pode evidenciar vários defeitos genéticos.

A HC não influencia apenas o crescimento linear, ela também promove a lipólise e previne a lipogênese e, juntamente com a IGF1, tem um papel determinante na proliferação, diferenciação e senescência dos pré-adipócitos. Os recetores da insulina nas membranas celulares podem ligar-se à IGF, mas com muito menor afinidade do que a que se ligam com a insulina. A hormona tiroideia tem múltiplas ações, que incluem a estimulação da termogênese e do aumento do gasto energético, assim como promove o crescimento nas crianças.

HC e obesidade

Nos adultos saudáveis existe uma forte relação inversa entre a quantidade de HC secretada, o tecido adiposo visceral e a quantidade de deposição de gordura ectópica, especialmente a nível hepático e muscular. No obeso, tanto a secreção estimulada como a secreção espontânea de HC estão inibidas. A quantidade de HC secretada por impulso está diminuída, mas a frequência dos impulsos não é afetada. A perda ponderal restaura o défice de resposta da HC. Existem poucos dados relativos a crianças e adolescentes. Adolescentes obesos têm concentrações de IGF1, em jejum, semelhantes a adolescentes com peso normal. No entanto, apresentam níveis basais e picos mais baixos, assim como uma menor área abaixo da curva de HC (expressa em Log)². As concentrações séricas de IGF1 e IGFBP-3 são semelhantes entre adolescentes pré-púberes obesos e normoponderais, mas os obesos apresentam níveis mais baixos de IGFBP-1³. A insulina tem propriedades que estimulam o crescimento. Consequentemente, as crianças obesas tendem a exibir velocidades lineares de crescimento superiores aos seus pares até ao final da puberdade. Assim, a ausência do aumento transitório da velocidade de crescimento, uma baixa estatura em associação com excesso de peso ou obesidade, ou uma velocidade de crescimento diminuída, devem chamar à atenção, uma vez que podem refletir deficiência hormonal ou défice de resposta aos fatores de crescimento. O surto de crescimento adicional, mas transitório associado à obesidade começa com o início da puberdade e termina com o fim deste período, com a fusão das placas ósseas.

Figura 1: Velocidade de crescimento estatural aumenta durante o desenvolvimento de obesidade de uma rapariga. Repare na diminuição na velocidade de crescimento com a puberdade, apesar do agravamento da obesidade.



A baixa estatura associada à obesidade deve levar à suspeita de um defeito nutricional precoce que impediu um crescimento normal, de um distúrbio endócrino ou de uma doença genética que afete a cascata hormonal de estimulação do crescimento ou resposta do osso longo.

As consequências tardias de uma malnutrição precoce

A secreção de HC e de IGF estão sob controlo nutricional. A subnutrição *in utero* e durante os primeiros dois anos de vida é um determinante major para o atraso do crescimento linear e subsequente obesidade e complicações associadas. Numa *cohort* de crianças do Uruguai com menos de 5 anos de idade, o risco de excesso de peso era quase o triplo (OR: 2,4% IC 95% 1,5-3,5) em crianças com atraso de crescimento, enquanto uma estatura materna inferior a 1,5m aumentou o risco de baixo peso ao nascimento, mas não de obesidade⁴. A gravidez na adolescência, que retarda e/ou suspende o crescimento da adolescente, aumenta o risco de complicações perinatais e suas consequências futuras⁵. Um estudo prospetivo realizado em cinco *cohorts* de nascimentos na América do Sul, Filipinas e África do Sul, mostrou que um maior peso ao nascimento está associado com um índice de massa corporal (IMC) na vida adulta superior a 25Kg/m² (OR 1,28, IC 95% 1,21-1,35) e menor probabilidade de baixa estatura no adulto (OR 0,49, IC 95% 0,44-0,54). Um crescimento linear mais rápido aumentou a probabilidade de excesso de peso durante a infância (2 anos de idade OR 1,25, IC 95% 1,17-1,31; infância média OR 1,12, IC 95% 1,06-1,18)⁶.

Baixa estatura, obesidade e doença do trato gastrointestinal

A obesidade associada à baixa estatura demonstra que as necessidades energéticas são mais que supridas. No entanto, estranhamente esta condição não exclui a doença do trato gastrointestinal associadas à mal absorção de macronutrientes, como a doença celíaca. Um estudo recente reportou vários casos de obesidade à data do diagnóstico de doença celíaca. Uma velocidade de crescimento diminuída, apesar do excesso de peso ou obesidade, pode fazer parte desta condição médica ainda pouco conhecida. Dor abdominal recorrente e história familiar de doença celíaca foram os fatores que levaram à suspeita do diagnóstico. O excesso de peso/obesidade pode piorar com o aumento da velocidade de crescimento, após a introdução de uma dieta sem glúten, em algumas crianças ou adolescentes⁷. Noutros casos, o excesso de peso/obesidade também está presente à data do diagnóstico de doença inflamatória intestinal. Outras consequências destas patologias são uma velocidade de crescimento diminuída e estatura final inferior à estimada. Esta combinação, até onde sabemos, ainda não foi reportada⁸.

Obesidade de origem hormonal

Hipotiroidismo

Historicamente, os casos de hipotiroidismo estavam associados a nanismo com atraso mental grave, hipotonia e acumulação aumentada de gordura. As campanhas mundiais de suplementação com iodo e o rastreio neonatal de hipotiroidismo congénito em vários países, ações promovidas pela Organização Mundial de Saúde, levaram à irradicação quase total desta forma major de doença. A substituição hormonal precoce resulta num padrão de crescimento normal na maioria dos casos. Em crianças mais velhas, especialmente se o diagnóstico é feito após os 5 anos de idade, a baixa estatura e excesso de ganho ponderal são as consequências mais comuns da deficiência de hormonas tiroideias associadas a atraso mental⁹. A causa mais comum de hipotiroidismo nas crianças mais velhas e adolescentes é a tireoidite linfocítica de Hashimoto que se apresenta, tipicamente, com bócio, aumento significativo de TSH, níveis baixos de T4L e T4 total e com a presença de anticorpos anti-tiroperoxidase (TPO) e anti-tiroglobulina

(TG).

Adolescentes obesos, com obesidade grave, apresentam uma elevação ligeira da concentração de T3L, que não deve ser interpretada como hipotireoidismo, uma vez que resulta da taxa aumentada de transformação de T4L em T3L (ver capítulo correspondente). Pode ser observado um aumento ligeiro de TSH, no entanto, a obesidade não deve ser atribuída a estas alterações, que normalmente resolvem após perda ponderal, não necessitando de terapêutica hormonal de substituição¹⁰.

Deficiência de Hormona de Crescimento

A HC tem um papel fundamental no crescimento e no metabolismo do tecido adiposo. Portanto, as deficiências da HC condicionam uma velocidade de crescimento diminuída associada a um excesso de massa gorda, que pode variar desde ligeiro sobrepeso até casos de obesidade.

As deficiências de HC e IGF incluem um vasto leque de diagnósticos, uma vez que qualquer etapa na cascata hormonal desde a sua síntese até à sua ação nas células alvo pode estar envolvida¹¹. Estão descritas várias síndromes com sintomatologia variada, desde o nanismo até à baixa estatura. A maioria, não se apresentam na sua forma clássica, associada a excesso de peso ou obesidade. No entanto, com o aumento da prevalência de excesso de peso/obesidade, este padrão clínico pode sofrer alterações. O déficit de HC causa uma aparência típica com obesidade troncular, face angelical imatura e hipoplasia maxilar. Antes dos dois anos de idade, o crescimento é sobretudo dependente da IGF's, pelo que um déficit de HC tem habitualmente pouca expressão clínica na estatura.

Em crianças entre os 6-11 anos, numa altura em que o crescimento é linear, a deficiência de HC deve ser suspeitada no caso de uma concentração sérica de IGF <100ng/ml: deficiência de HC é grave com concentração IGF1 < 30ng/ml, moderada com concentrações entre 30-50ng/ml e suspeitada, com necessidade de confirmação, na presença de concentrações entre 50-100ng/ml. Devem ser pesquisadas outras deficiências hormonais de origem hipotalâmica ou hipofisária. Na puberdade, um atraso de desenvolvimento múltiplo feminino (ausência de desenvolvimento mamário aos 12 anos, desenvolvimento pubertário lento, sem menarca aos 14,5 anos), deve ser suspeitado um defeito do eixo hipotálamo-hipofisário mais complexo. No sexo masculino, um início de puberdade tardio está normalmente associado a excesso de peso. De referir que, nos dois sexos, deve ser realizada uma RMN para excluir um tumor cerebral da linha média, principalmente um craniofaringioma. Outras alterações incluem a presença de uma glândula hipofisária anómala ou ectópica, ou um alargamento da sela turca hipofisária, alterações essas que requerem análise especializada por equipas experientes^{12,13}. Os fenótipos clínicos relacionados com alterações dos genes do GHR, STAT5b, IGF1, IGF-ALS e IGF1-R raramente incluem obesidade. Um diagnóstico e avaliação corretos destes doentes devem contar com a cooperação de equipas especializadas em endocrinologia pediátrica e de genética^{11,14}.

Pseudohipoparatiroidismo

O Pseudohipoparatiroidismo (PHP) e a Osteodistrofia hereditária de Albright (AHO) são patologias hereditárias raras e heterogéneas que partilham um componente genético. Têm uma prevalência estimada de 0,8/100000 habitantes. Os defeitos genéticos envolvidos levam a uma resistência dos órgãos à hormona paratiroide (PTH). O recetor da PTH liga-se à proteína estimuladora G (Gs), ativando a formação de AMPc. Esta descoberta permitiu a diferenciação entre os diferentes subtipos da patologia e pode ser parcialmente clarificado a sua associação com outros defeitos hormonais que partilham as mesmas Gs (TSH, HC). No entanto, em cerca de 20-30% dos doentes, a mutação GNAS do gene causador da doença, não está presente. Foram identificados defeitos epigenéticos e mutações inativadoras do gene que não tinham sido descritas previamente. O fenótipo típico inclui obesidade, aspeto atarracado, face redonda, pescoço largo e curto, metacarpos pequenos (especialmente o 4º e 5º). O QI está diminuído em 50-70% dos casos. A idade óssea avançada contrasta com a idade óssea atrasada no déficit de HC. São

comuns as calcificações no tecido subcutâneo, rins e sistema nervoso central. Na avaliação laboratorial é frequente uma PTH elevada, hipocalcemia e hiperfosfatemia. A administração de cálcio e calcitriol exige uma abordagem cuidadosa. Doentes diagnosticados com PHP Ia, cujas mutações foram herdadas da mãe, têm múltiplas resistências hormonais, incluindo PTH, TSH, FSH, LH e GHRH, as quais devem ser controladas regularmente. A avaliação da evolução ponderal deve fazer parte do *follow-up*¹⁵.

Síndrome de Cushing ou obesidade induz alteração metabólica?

O Síndrome de Cushing é uma entidade rara e grave, com uma incidência de 5/1 000 000 de crianças por ano. A causa endógena mais comum nas crianças é a sobreprodução hipofisária de corticotrofina (ACTH), denominada Doença de Cushing. A Doença de Cushing, que representa cerca de 75% dos casos de síndrome de Cushing em crianças com mais de 7 anos, é maioritariamente devida à presença de um microadenoma hipofisário. Em crianças mais novas, dominam as causas de S. Cushing com origem na glândula suprarrenal (adenoma, carcinoma e hiperplasia bilateral micro ou macronodular). O sintoma inicial mais comum é o ganho ponderal insidioso sem aumento concomitante da estatura. Outros sintomas incluem plétora facial, hipertensão, hirsutismo, atraso de desenvolvimento pubertário ou amenorreia. As estrias violáceas são manifestações cutâneas características. O diagnóstico é difícil e baseia-se na confirmação de hipercortisolismo e na localização e caracterização das lesões por exames de imagem, incluindo estudos por cateterização levados a cabo por equipas altamente especializadas¹⁶.

O Síndrome de Cushing deve ser diferenciado da resposta aumentada de cortisol, que é comum na obesidade. Os níveis de cortisol plasmáticos são normais, mas a obesidade abdominal associa-se a uma excreção urinária livre e taxas de produção aumentadas de cortisol. Nos adultos, uma explicação possível para esta constatação é a conversão tecidual local de cortisona em cortisol, catalizada pela enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) expressa em muitos tecidos, e pela ação da 11 β -HSD2 no tecido adiposo. Com a perda de peso os níveis de cortisol voltam ao normal (ver capítulo correspondente)¹⁷.

Displasia esquelética

Das 400 alterações esqueléticas descritas na nosologia destas patologias, a maioria apresenta baixa estatura. Algumas formas ligeiras raramente são diagnosticadas, enquanto o tratamento com HC humana recombinante (hrHC) pode aumentar a estatura final. Até à data, ainda não foi revista a associação com a obesidade, e a prevalência dessa associação com o excesso de peso/obesidade é desconhecida. Alterações ligeiras não são raras nos centros de obesidade. O diagnóstico deve ser suspeitado pela observação clínica quando o excesso de ganho ponderal não está associado a aumento da velocidade de crescimento, num indivíduo com baixa estatura ou com um percentil de estatura inferior ao previsto, tendo em conta a estatura dos progenitores. Pais com baixa estatura também devem levantar suspeita. Devem ser descartadas outras deficiências hormonais ou causas nutricionais.

Ao exame objetivo, é frequente a deteção de alterações esqueléticas minor: a deformidade de Madelung do antebraço e a desproporção dos membros (segmentos proximais curtos) podem apontar para uma Discondreostose de Leri Weill. Esta patologia resulta de um defeito heterozigótico do gene SHOX (gene que contem o HomeobOX da baixa estatura), que se localiza na região pseudo-autossómica do cromossoma X e Y e que é identificado em 58-100% dos doentes. A proteína SHOX é expressa nas placas ósseas dos membros. A haploinsuficiência do gene SHOX aumenta a taxa de diferenciação dos condrócitos e aumenta a taxa de fusão das placas ósseas. Raparigas com Síndrome de Turner têm deformidades de discondreostese.

No exame dos progenitores deve ser avaliada a sua estatura e alterações dos membros. Estas alterações podem tornar-se mais evidentes no final da infância e durante a puberdade. Devem ser realizadas

radiografias dos antebraços e punhos nas crianças e nos pais. Tipicamente, está presente um rádio curto e curvo, proeminência da cabeça do cúbito e um desvio palmar e cubital levando a uma configuração piramidal dos ossos cárpicos. Alguns doentes parecem beneficiar do tratamento com hrHC. Assim, os doentes com baixa estatura, com ou sem obesidade, devem ser investigados e avaliados e acompanhados por unidades de referência em endocrinologia pediátrica¹⁸.

Alguns síndromes raros

Síndrome de Prader-Willi

O síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma condição rara mas grave, que deve ser imediatamente suspeitada na presença de uma hipotonia neonatal marcada associada a dificuldades alimentares nos primeiros meses de vida, mãos e pés pequenos e outras alterações morfológicas e comportamentais (tabela 2). O diagnóstico clínico deve ser confirmado por testes genéticos, que evidenciam a perda de alelos paternos na região 15q11.2-13 em 65-75% dos indivíduos afetados. Outros mecanismos podem estar presentes, como uma dissomia uniparental materna do cromossoma 15 que ocorre em cerca de 20-30% dos casos, ou um defeito de *imprinting* do cromossoma 15 paterno em 1-3% dos doentes. O estudo de metilação do DNA diagnostica 99% dos casos de SPW, mas sem distinção entre as classes moleculares, que devem ser investigadas a seguir. É característico do SPW a deficiência de HC com hipogonadismo. O hipogonadismo que se manifesta em ambos os sexos, é responsável por puberdade incompleta e tardia. O tratamento da deficiência de HC nestes casos muito especiais é ainda um assunto controverso apesar da aprovação recente pela FDA e EMA. Com um apoio apropriado e especializado precoce, juntamente com suporte e aconselhamento parental, o prognóstico tem vindo a melhorar em muitos doentes, podendo diminuir da ocorrência de obesidade¹⁹.

Tabela 2: Síndrome de Prader-Willi (adaptado de ¹¹)

O diagnóstico clínico exige de 5 pontos (pelo menos 4 deles major) em crianças com menos de 3 anos; 8 pontos (pelo menos 5 deles major) em crianças com 3 ou mais anos.

Síndrome de Prader-Willi Prevalência: 1/10 000 – 1/30 000 Critérios de diagnóstico consensuais	
Critérios major (1 ponto cada)	Critérios minor (1/2 ponto cada)
Hipotonia neonatal/infantil e refluxo de sucção débil Dificuldades alimentares e má evolução ponderal durante enquanto lactentes Ganho ponderal entre 1-6 anos; obesidade; hiperfagia Dismorfia facial característica Genitália pequena; atraso pubertário ou insuficiência pubertária	Movimentos fetais diminuídos e letargia infantil Problemas comportamentais típicos Apneia do sono Baixa estatura relativamente à família aos 15 anos Hipopigmentação Mãos e pés pequenos, desproporcionais à estatura Mãos estreitas, bordo cubital reto Esotropia, miopia Saliva viscosa e espessa Defeitos de articulação da linguagem Dermatilomania

Atraso pubertário, baixa estatura associados a excesso de peso/obesidade podem ser relevantes no caso de

insuficiência ovárica como no Síndrome de Turner (X0).

Os médicos devem monitorizar cuidadosamente o crescimento de crianças com excesso de peso ou obesidade, da mesma forma que monitorizam o crescimento de crianças com peso normal, devendo, no entanto, estar atentos às diferenças que observem.

Síndrome de Bardlet-Biedl

O Síndrome de Bardlet-Biedl (SBB) é uma alteração genética com alterações das funções ciliares nas células. Estão descritas seis características típicas nesta patologia: obesidade, degenerescência retiniana, hipogonadismo, polidactilia, disfunção renal e atraso mental. Podem estar presentes alterações menores: comprometimento neurológico, malformações craniofaciais, malformações cardiovasculares, defeitos hepáticos, anosmia, defeitos termossensoriais e doença de Hirschprung. A sua prevalência varia de 1/160 000 no Norte da Europa a 1/13 500 no Kuwait. Foram identificados catorze genes envolvidos. Em cerca de 20% dos casos o defeito genético é ainda desconhecido. A descoberta da sobreposição genética com outras doenças ciliares está a reforçar o conhecimento sobre a relação destas patologias com a obesidade: as proteínas SBB parecem desempenhar um papel fulcral no metabolismo energético, armazenamento de gordura e regulação do apetite²⁰.

A obesidade e a baixa estatura podem fazer parte de síndromes já bem caracterizadas como o Síndrome de Turner nas raparigas ou o Síndrome do X frágil. A obesidade é também característica de muitas outras patologias com défice do desenvolvimento intelectual, para quais a causa é ainda desconhecida. Diferentes websites disponíveis que caracterizam doenças raras são úteis para identificar síndromes relacionados com obesidade.

Baixa estatura idiopática

Baixa estatura idiopática significa que não foi identificada nenhuma causa até à data (não significa que não exista uma causa) em famílias em que pelo menos um progenitor tem baixa estatura. Têm sido reportadas recentemente, algumas causas possíveis como a Disostose de Leri Welli ligeira ou expressão genética anómala não diagnosticada do eixo da HC. Uma vez que a administração de hrHC tem demonstrado uma melhoria na estatura final em alguns doentes (não todos), recomenda-se a realização de mais radiografias do punho, uma vez fornecem informações sobre a idade e morfologia óssea. Os Pediatras que lidam com crianças obesas não devem hesitar em procurar ajuda em centros de referência em endocrinologia pediátrica para avaliação e tratamento adequados²¹.

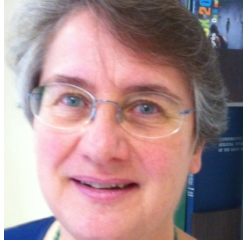
A baixa estatura ou a ausência de aumento da velocidade de crescimento associado à obesidade devem chamar a atenção dos Pediatras para a realização de um exame objetivo cuidado, e investigação seletiva em unidades especializadas em endocrinologia pediátrica.

Referências

1. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr* 2014;164:S1-14 e6.
2. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E385-92.
3. Saitoh H, Kamoda T, Nakahara S, Hirano T, Nakamura N. Serum concentrations of insulin, insulin-like growth factor(IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-1 and -3 and growth hormone binding protein in obese children: fasting IGFBP-1 is suppressed in normoinsulinaemic obese children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:487-92.
4. Bove I, Miranda T, Campoy C, Uauy R, Napol M. Stunting, overweight and child development impairment go hand in hand as key problems of early infancy: Uruguayan case. *Early Hum Dev* 2012;88:747-51.
5. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427-51.
6. Adair LS, Fall CH, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013;382:525-34.
7. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients* 2014;6:207-20.
8. Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH, et al. Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* ;17:2162-8.
9. Seth A, Aggarwal V, Maheshwari A. Hypothyroidism in children beyond 5 y of age: delayed diagnosis of congenital hypothyroidism. *Indian J Pediatr* 2012;79:891-5.
10. Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:165-71.
11. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3080-92.
12. Rotenbühler A, Bougnères P. Déficits en GH en pédiatrie. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2014;suplt:4-6.
13. Reynaud R CF, Albarel F, Quentien MH, Jullien N, Marquant E, Philippon M, Hermann JP, Saveanu A, Barlier A, Enjalbert A, Brue T. Déficits hypophysaires combinés multiples d'origine génétique. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2014;suplt:7-19.
14. Netchine I AS, Le Bouc Y. Défauts d'action de l'hormone de croissance: phénotypes cliniques, biologiques et moléculaires. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2011;suplt:20-7.
15. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3020-30.
16. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:793-803.
17. Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:154-64.
18. Huber C. KG, Rosilio M., Cormier-Daire V. Présentation clinique et bases moléculaires de la dyschondrostéose. *Médecine clinique endocrinologie et diabète* 2009;suplt:3-8.
19. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2011;14:10-26.
20. Zaghoul NA, Katsanis N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest* 2009;119:428-37.
21. Rothenbuhler A, Piquard C, Gueorguieva I, Lahlou N, Linglart A, Bougnères P. Near normalization of adult height and body proportions by growth hormone in pycnodysostosis. *J Clin*

~ Autores ~

Marie-Laure Frelut



| Pediatra | Membro fundador da IOTF e da ECOG

Marie-Laure Frelut é Pediatra. Iniciou o seu trabalho na obesidade infantil da década de 1990 quando ficou responsável por uma unidade de internamento de adolescentes com obesidade grave. Desde então tem vindo a desenvolver vários projetos de investigação in hospitais universitários em Paris. É um membro fundador do *European Childhood Obesity Group (ECOG)* e da *International Obesity Task Force (IOTF)*. Sendo uma reconhecida especialista na área da nutrição e obesidade infantil, está envolvida em várias sociedades médicas e científicas francesas e europeias. Foi galardoada pela Academia de Medicina Nacional Francesa

~ Como usar este artigo ~

O uso, partilha e reprodução deste conteúdo é livre através da citação deste artigo no seguinte format:

Frelut M.L. (2015). Baixa estatura e obesidade: vários diagnósticos possíveis. Em M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retirado de ebook.ecog-obesity.eu

Verifique que **dá o crédito apropriado** ao usar este conteúdo. Por favor visite ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/ para mais informação.

Palavra Final

Obrigado por ler este artigo.

Se considerou este artigo relevante, por favor partilhe-o com alguém que tenha interesse.

Também visite ebook.ecog-obesity.eu para ler e descarregar mais artigos relacionados com a obesidade infantil.