

DISLIPIDEMIA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Marilza Leal Nascimento

Presidente do Departamento Científico de Endocrinologia

INTRODUÇÃO

Estudos brasileiros populacionais demonstram prevalências de 10 a 23,5% de dislipidemias em crianças e adolescentes.^{1,2}

Existem evidências robustas, baseadas em análises de aortas e artérias coronárias, que a aterosclerose inicia-se já na idade fetal e que a dislipidemia pediátrica é associada à disfunção endotelial aferida pelo aumento da espessura da camada íntima-média da carótida.³ Por outro lado, estudos mais recentes mostram que pode haver a regressão da aterosclerose em crianças, mais facilmente que nos adultos, pois suas lesões são menos complexas e fixas, e que intervenções em crianças são efetivas na prevenção da doença cardiovas-

Quadro 1: Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dL) em indivíduos entre 2 e 19 anos, em jejum e sem jejum.

Lipídios	Nível aceitável (mg/dL)	
	Em jejum	Sem jejum
Colesterol total	< 170	< 170
HDL-c	> 45	> 45
Triglicérides		
0-9 anos	< 75	< 85
10-19 anos	< 90	< 100
LDL-c	< 110	< 110
Não-HDL-c	< 120	-
Apolipoproteína B	< 90	-

HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade;
LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.
Não-HDL-c = (Colesterol total - HDL-c).

Fonte: adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.⁵

cular (DCV) em adultos.^{3,4}

A infância é considerada a fase estratégica na prevenção da aterosclerose, pois os hábitos de vida são formados nesta etapa da vida.³

Crianças e adolescentes com níveis de LDL-c acima de 250 mg/dL ou triglicérides acima de 500 mg/dL devem ser referenciados para um especialista em lipídios.³ Razão CT/HDL: ≤ 3 são considerados como protetores para DCV.³

CAUSAS DE DISLIPIDEMIA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Na infância, a principal causa de dislipidemia decorre de maus hábitos de vida: alimentação rica em gorduras saturadas e/ou trans, sedentarismo e excesso de peso. No **Quadro 2** estão listadas as principais causas de dislipidemia na infância.⁵

A prevalência da hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFho) é de 1:1.000.000 indivíduos, da hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFhe) 1:250 - 1:500 indivíduos e da hipertrigliceridemia familiar 1:500 indivíduos.⁶

Os pacientes com HFho apresentam um fenótipo muito grave, com níveis de LDL-c extremamente elevados, acima de 385 mg/dL. Se não tratados, a maioria desses pacientes com HFho desenvolverá aterosclerose coronariana sintomática antes dos 30 anos, enquanto que na HFhe, 20% das meninas e 50% dos meninos não tratados terão um evento coronariano antes dos 50 anos

Quadro 2: Principais causas de dislipidemia na infância e adolescência.

Causas	Exemplos
Relacionadas a medicações	Ácido valproico, betabloqueador, anticoncepcionais, corticosteroides, nutrição parenteral, amiodarona, isotretinoína e antipsicóticos
Relacionadas a hábitos de vida	Dieta inadequada, sedentarismo e tabagismo
Secundárias a condições médicas	Síndrome da imunodeficiência humana, colestases crônicas, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, doenças inflamatórias crônicas, diabetes mellitus, doenças de depósito e lipodistrofias
Causas genéticas (dislipidemia primária)	Hipercolesterolemia familiar (HF), hiperlipidemia combinada familiar, hipertrigliceridemia familiar

Fonte: adaptado de Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report.⁵

de idade.^{3,6}

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EM PEDIATRIA

O diagnóstico fenotípico da hipercolesterolemia familiar (HF) deve ser suspeitado na presença de história familiar de doença coronariana precoce associada a elevação do LDL-c. As alterações do perfil lipídico que sugerem HF, excluindo causas secundárias, estão listadas no **Quadro 3**.⁶

Quadro 3: Critérios diagnósticos para hipercolesterolemia familiar em pediatria.

LDL-C > 190 mg/dl em duas ocasiões, após 3 meses de dieta.
LDL-C > 160 mg/dl, associado à história de doença coronariana precoce (< 55 anos em homens e < 60 anos em mulheres) em familiar de primeiro grau.
LDL-C > 130 mg/dl com um dos pais tendo diagnóstico genético.
LDL-C > 160 g/dl em um dos genitores.

Fonte: Alves C. Endocrinologia pediátrica. 1ed. Barueri: Manole, 2019.⁶

RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DE TRIAGEM PARA DISLIPIDEMIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Consensos nacionais e internacionais recomendam que a investigação da dislipidemia em crianças deve ser realizada a partir da avaliação de antecedentes familiares de DCV, dislipidemia, diabetes, obesidade, hipertensão e tabagismo e que, em algumas faixas etárias, a triagem universal deve ser reali-

Quadro 4: Recomendações para realização de triagem para dislipidemia em crianças e adolescentes.

Faixa etária	Triagem
< 2 anos	Não há indicação de triagem
2 a 8 anos	Triagem seletiva, crianças com fatores de risco como: - história familiar de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica em homens abaixo de 55 anos e mulheres abaixo de 65 anos, - história familiar de hipercolesterolemia (colesterol total > 240mg/dl) ou história familiar desconhecida, - Outros fatores de risco cardiovascular como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo ou obesidade (IMC > 95%).
9 a 11 anos	Triagem universal
12 a 16 anos	Triagem seletiva: caso ocorra história familiar positiva, ou um novo fator de risco, recomenda-se a dosagem de 2 perfis lipídicos em jejum (com pelo menos 2 semanas de intervalo entre as dosagens, mas em menos de 12 semanas entre uma dosagem e outra) e realizar uma média com os valores.
17 a 21 anos	Triagem universal

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Endocrinologia. Guia prático de atualização. Dislipidemia na criança e no adolescente - Orientações para o pediatra, 2020.⁷

zada, pois muitos adultos desconhecem seu perfil lipídico ou sua história familiar.^{3,7,8}

A avaliação do perfil lipídico deve ocorrer a partir dos 2 anos de idade, pois até esta idade há a necessidade de maior ingestão de gorduras para a mielinização e os valores de referência dos lipídios não estão estabelecidos para esta faixa etária.^{3,8}

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR DESDE A INFÂNCIA

Para fins de planejamento, de monitorização e tratamento, deve-se fazer a estratificação de risco cardiovascular desde a infância (Quadro 5), pois a precocidade e a intensidade do tratamento variam segundo sua classificação, assim como as metas de LDL-c.^{3,6}

Quadro 5: Estratificação de risco cardiovascular.

Doenças de alto risco: diabetes mellitus, doença renal crônica, transplante cardíaco ou renal e doença de Kawasaki com aneurismas.

Doenças de moderado risco: doenças inflamatórias crônicas (incluindo doença de Kawasaki com regressão dos aneurismas), infecção pelo HIV, história familiar de doença arterial isquêmica precoce = IAM, angina, ponte de safena/mamária, morte súbita em pais, avós ou tios (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 65 anos).

Fatores de alto risco: hipertensão arterial (acima do 99º percentil + 5 mmHg) em uso de medicação, tabagismo, obesidade (acima do 97º percentil).

Fatores de moderado risco: hipertensão sem necessidade de medicação, obesidade (entre o 95º e 97º percentil), HDL inferior a 40 mg/dL.

Fonte: adaptado de National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.⁵

DIAGNÓSTICO DA DISLIPIDEMIA

O diagnóstico da dislipidemia é baseado na história clínica: antecedentes familiares de DCV, dislipidemia, diabetes, obesidade, hipertensão, tabagismo ativo ou passivo, hábitos de vida, alimentação, doenças de base, medicamentos, dores abdominais recorrentes, pancreatite, peso e comprimento ao nascimento (crianças que nascem pequenas para a idade gestacional tem maior risco de dislipidemia) e em exames laboratoriais.^{5,6,7}

ais.^{5,6,7}

No exame físico: índice de massa corporal (IMC), pressão arterial (PA), sinais sugestivos de depósitos de lipídios (p. ex., arco corneal, *lipemia retinalis*, xantelasma, xantomas eruptivos, xantomas tuberosos, xantomas tuberoeruptivos, xantomas tendinosos e xantomas palmares), hepatomegalia, sinal de doenças endócrino-metabólicas (p. ex., *acantosis nigricans*, face pletórica, hirsutismo, acne, estrias violáceas, giba torácica, bócio, pele fria e seca).^{5,6,7}

Na avaliação laboratorial: colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c e Triglicérides (TG). Não é necessário jejum. Não realizar atividade física vigorosa 24 horas antes do exame e não consumir álcool nas últimas 72 horas.^{3,5,6,7} Se anormal, o perfil lipídico, deve ser repetido entre 2 semanas e 3 meses.³ O Colesterol Não-HDL-c é o exame de escolha para triagem, pois reflete todo colesterol presente nas partículas de lipoproteínas consideradas aterogênicas. Não-HDL-c <120mg/dl é o desejado.^{3,6}

Para investigar causas secundárias de dislipidemia, solicitar transaminases, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, glicemia, TSH e T4L.^{3,5,7} Quando triglicérides >500 a 1000mg/dl: investigar pancreatite (amilase, lipase, glicemia, cálcio, proteínas totais e frações).^{6,8} PCR pode ser solicitado, pois é um marcador de inflamação que se associa com maior risco de DCV.^{6,8}

Ultrassonografia é indicada para avaliar a espessura da camada íntima média.⁶ Os testes genéticos para investigar mutações (LDL-R, APOB, PCSK9) são indicados nas seguintes situações: Detecção de mutação genética em um dos pais ou morte de um dos genitores por doença arterial coronariana precoce.⁶

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA

A infância é a fase estratégica na prevenção da aterosclerose em nível populacional. Hábitos de vida são formados nesta fase e estes são muito importan-

tes para a redução do risco de infarto e acidente vascular cerebral. Assim, evitar sedentarismo, não comer alimentos com gordura saturada e não fumar são medidas importantes a serem seguidas.³

As principais recomendações em relação à dieta são:⁷

- a. todas as crianças com mais de dois anos, mesmo saudáveis, deverão ser orientadas a manter uma dieta na qual as gorduras representem menos de 30% do valor calórico (gorduras saturadas abaixo de 10% e colesterol abaixo de 300mg/dia);
- b. utilizar produtos lácteos semidesnatados para crianças a partir de um ano de idade com obesidade ou com história familiar de dislipidemia, DCV e obesidade;
- c. substituir gorduras saturadas de origem animal (p. ex., manteiga, banha, bacon, toucinho) por gorduras poli-insaturadas (p.ex., óleo de girassol, milho e soja) ou monoinsaturadas (p. ex., azeite de oliva, óleo canola);
- d. evitar o consumo de gorduras trans que estão presentes em margarina, chocolate, sorvetes, pães, biscoitos recheados, molhos para salada, maionese, cremes para sobremesa e óleos para fritura. O consumo destes produtos deve ser, preferencialmente, abolido da dieta;
- e. aumentar a ingestão de fibras solúveis pela dieta. As principais fibras solúveis são a pectina (frutas) e as gomas (p. ex., aveia, cevada, feijão, grão-de-bico, ervilha, lentilha);
- f. substituir carboidratos simples por carboidratos complexos, diminuindo consumo de açúcar e bebidas açucaradas.

O ambiente escolar deve ser protegido por políticas públicas que estimulem a oferta de alimentos com alto valor nutritivo e restrinjam os alimentos ultra processados, de alta densidade calórica ou quantidade de açúcar de adição, assim como com gorduras trans.³

Para crianças com hipertensão arterial (HAS) deve-se aumentar a proporção de alimentos *in natura*, principalmente frutas, verduras e legumes e reduzir o sal.³

A atividade física é um dos pilares mais importantes na prevenção da aterosclerose, pois a atividade física aeróbica moderada a vigorosa, 60 minutos ao dia, reduz TG e aumenta HDL-c, com melhora de marcadores de aterosclerose subclínica (função endotelial e regressão de espessamento médio-intimal).^{3,6}

Estimular brincadeiras ao ar livre e a prática de esportes. Garantir espaços seguros para as crianças e adolescentes praticarem esportes ou se movimentarem (traçado urbano que estimule o deslocamento a pé ou em bicicleta, estrutura e disponibilidade de professores de educação física qualificados em escolas e outros locais comunitários).^{3,7}

A Academia Americana de Pediatria recomenda que todas as crianças sejam submetidas à atividade física moderada a vigorosa (p. ex., jogos, brincadeiras, esportes), por pelo menos uma hora por dia.³ Quanto mais variada e lúdica é esta atividade física, maior é a chance de que esta prática se mantenha durante a adolescência e a vida adulta.³

Deve-se estabelecer limites de uso de telas (televisão, computador, jogos eletrônicos e *smartphones*) de até 2 horas por dia.^{7,8}

A redução da obesidade é essencial para o tratamento da dislipidemia. No Brasil, 13% dos meninos e 10% das meninas entre 5 e 19 anos apresentam sobrepeso ou obesidade.¹⁰ A abordagem terapêutica do excesso de peso em crianças e adolescentes envolve melhor qualidade da dieta, redução da ingestão de calorias, aumento da atividade física e substituição de refeições. A farmacoterapia e a cirurgia bariátrica têm sido utilizadas apenas em adolescentes com obesidade grave, quando as estratégias relativas à dieta e atividade física não são eficazes no controle do peso.^{4,7,11}

Outro item importante do tratamento é a cessação de tabagismo.^{3,7} O tabagismo determina disfunção endotelial, já na infância.³ Cerca de 18,5% dos adolescentes brasileiros já experimentaram fumar cigarros.¹² O fumo aumenta o risco de DCV na infância, mesmo quando é passivo. A infância é a fase mais

Quadro 6: Anti-hipertensivos mais frequentemente utilizados no tratamento de HAS na criança e no adolescente no Brasil.

Medicamento	Dose
Captopril	0,5-6 mg/kg/dia
Enalapril	0,08-0,6mg/kg/dia
Losartana (> 6 anos)	0,7-1,4mg/kg/dia (máx. 100mg/dia)
Anlodipino - 1-5 anos - > 6 anos	0,1-0,6 mg/kg/dia (máx. 5 mg/dia) 2,5-10 mg/dia
Hidroclorotiazida	1-2 mg/kg/dia (máx. 37,5 mg/dia)

Fonte: Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):787-891.³

importante da prevenção do tabagismo, 90% das pessoas iniciam seu uso até os 18 anos.^{8,12}

A HAS é observada em aproximadamente 2,2 a 3,5% da população; em adolescentes com sobrepeso e obesidade, pode atingir 24,8%.^{9,13}

O tratamento medicamentoso da HAS na infância e na adolescência guarda semelhança com o do adulto.³ No Brasil, as drogas mais utilizadas estão descritas no Quadro 6. O tratamento deve ser iniciado em monoterapia com um dos medicamentos citados e, quando necessário um segundo medicamento, a hidroclorotiazida é preferencialmente utilizada.^{3,9}

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA

A meta de LDL-c para o uso de medicamentos varia segundo o perfil de risco da criança ou do adolescente, após o insucesso das modificações do estilo de vida (Quadro 7).³

Em pacientes com HFhe considerar o início de estatina mais precocemente e em pacientes com HFho, nos quais as modificações no estilo de vida são incapazes de normalizar o colesterol, iniciar estatinas de alta potência no momento do diagnóstico associada a mudança estilo de vida. Na HFho, tratamentos adicionais são invariavelmente necessários (aférese de LDL, terapia anti-PCSK9 e transplante de fígado).³

Quadro 7: Metas de LDL-c em crianças e adolescentes, segundo perfil de risco cardiovascular.

Níveis de LDL-C	Indicação de tratamento farmacológico
> 190 mg/dL	Sem outro fator de risco
> 160 mg/dL	Insuficiência coronariana precoce na família Ou outro fator de risco
> 130 mg/dL	Insuficiência coronariana estabelecida OU 2 doenças ou fatores de alto risco OU 1 doença ou fator de alto risco E 2 doenças ou fatores de moderado risco.

Fonte: Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):787-891.³

Estudos demonstram que o início da terapia com estatinas durante a infância, em pacientes com HF, retardou a progressão da espessura da íntima-média da carótida e reduziu o risco de DCV na idade adulta.^{4,11}

O arsenal de medicamentos utilizados para o tratamento da dislipidemia na infância é semelhante ao dos adultos.^{3,14} No **Quadro 8** estão os medicamentos, as doses e idades recomendadas para o tratamento farmacológico.³

Recomenda-se iniciar com a menor dose e aumentar após 4-6 semanas, se a meta não for atingida, associar outra medicação. Meta de LDL < 130, idealmente <

Quadro 8: Medicamentos utilizados no tratamento da dislipidemia na infância e na adolescência.

Medicamento	Dose	Observações
Lovastatina, pravastatina, sinvastatina e atorvastatina	10-40 mg/dia	Pravastatina p/ HIV e atorvastatina p/ HF (> 7 anos)
Rosuvastatina	5-20 mg/dia	Principalmente em HF (> 7 anos)
Colestiramina	4-16 g/dia	Qualquer idade
Ezetimibe	10 mg/dia	> 4 anos
Bezafibrato, fenofibrato	200-600 mg/dia	TG persistentemente > 500 mg/dL (> 12 anos)
Ômega 3	1-4 g/dia	Efeito variável
Fitosteróis	1,2-1,5 g/dia	Efeito variável (> 6 anos)

Fonte: Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):787-891.³

100mg/dL e Não-HDL-c < 120 mg/dL.^{3,14}

Os efeitos adversos destes medicamentos em crianças e adolescentes são os mesmos observados em adultos.^{3,4,11,14}

Estatinas: efeitos musculares desde mialgia, com ou sem elevação da creatinoquinase (CK), até a rabdomiólise que surge em semanas ou anos após o início do tratamento. Deve-se avaliar CK e enzimas hepáticas (ALT e AST) no início do tratamento e a cada 2-3 meses no pri-

meiro ano. Suspender a medicação se efeitos adversos ou se as transaminases aumentarem > 3x ou CPK > 5-10x o valor de referência. Não usar em gestantes e lactantes.

Fibratos: náusea, vômito, dor abdominal, leucopenia, elevação transaminases e da CPK, mialgia, fraqueza muscular. Suspender a medicação se sintomas.

Sequestrantes de ácido biliar: efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo náuseas, distensão abdominal, cólicas e aumento das enzimas hepáticas.

Ômega 3: efeitos gastrintestinais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aterosclerose é uma condição que se inicia na infância e predispõe ao aparecimento de DCV na vida adulta. O principal fator de risco passível de intervenção precoce para DCV é a dislipidemia. A infância é a fase estratégica para a aquisição de hábitos de vida saudáveis. Estudos de logo prazo na população pediátrica concluem que as intervenções para prevenir ou tratar dislipidemia nessa faixa etária podem desacelerar o processo aterosclerótico e consequentemente evitar ou atrasar a DCV.



REFERÊNCIAS

1. Giuliano IC, Coutinho MS, Freitas SF, Pires MM, Zunino JN, Ribeiro RQ. Lípidios séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC - Estudo Floripa Saudável 2040. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85(2):85-91.
2. de Franca E, Alves JG. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87(6):722-7.
3. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(4):787-891.
4. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019; 381(16):1547-56.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128 Suppl 5(Suppl 5):S213-56.
6. Alves C. *Endocrinologia pediátrica*. 1.ed. Barueri: Manole, 2019.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Endocrinologia. Guia prático de atualização. Dislipidemia na criança e no adolescente - Orientações para o pediatra, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22336c-GPA_-_Dislipidemia_Crianca_e_Adoles.pdf; acessado em: 01 de agosto de 2021.
8. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(2 Supl 1):1-76.
9. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde escolar. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2015.
11. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly A et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(13):e603-e634.
12. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MC, da Silva TL, Bloch KV et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):12s.
13. Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension.* 2015; 66(6):1108-15.
14. Yeste D, Chacón P, Clemente M, Albusu MA, Gussinyé M, Carrascosa A. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22(6):487-92.