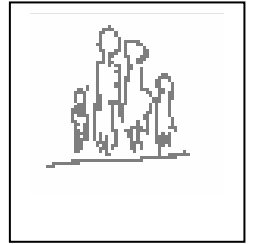




UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EPIDEMIOLOGIA



SÍNDROME METABÓLICA, CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E
AMAMENTAÇÃO NA COORTE DE 1982 EM PELOTAS, RS, BRASIL.

Tese de doutorado

Doutoranda: Vera Maria Freitas da Silveira
Orientador: Bernardo Lessa Horta

Agradecimentos

Agradeço à ajuda inestimável da Isabel Oliveira e do Aydin Nazmi, que supervisionaram os bolsistas Paulo Sérgio Gomes da Rocha, Claudete Clarice Mistura, Fabiana Fonseca dos Santos e Betânia Rodrigues dos Santos durante separação dos soros. À bolsista Juliana dos Santos Candiota, pela digitação do banco de soro.

À incansável Gicele Minten, pela ajuda com os bancos de dados. À Fátima Maia pela ajuda com o volume final.

À Denise Gigante e ao Aluisio Barros, pelas consultorias prestadas desde o projeto.

Ao César Victora, pelas muitas “dicas” e ao professor John Yudkin, que contribuiu para outra leitura dos dados.

Aos funcionários, pelo carinho e torcida.

Aos meus colegas do doutorado, especialmente à Celene, Denise e Maria Alice.

Ao Bernardo, professor, orientador, que caminhou sempre comigo, apoiou e defendeu minhas idéias, e corrigiu minha rota quando preciso, meu eterno reconhecimento.

À Carolina e ao Antonio, que cobraram amorosamente minha presença e se bastaram quando eu não estava lá. À minha mãe e irmãs, pelo carinho e companheirismo desde sempre.

De todo este processo, apenas uma dolorosa lembrança - a perda de meu pai, em 2005, que tinha um enorme orgulho pela conquista das filhas, cuja lembrança continuará dentro de cada uma de nós, encorajando-nos a seguir.

O Centro de Pesquisas em Epidemiologia, muito mais do que um programa de pós-graduação nota 7 da CAPES, é um local onde as pessoas trabalham com profissionalismo e dedicação, e isto se reflete no dia-a-dia dos que passam por lá. A todos, muito obrigada, foi um privilégio ter convivido com este time.

Tudo no começo é loucura ou sonho. Mas tantos sonhos se realizaram que não temos o direito de duvidar de nada no começo.
(Monteiro Lobato)

ÍNDICE

APRESENTAÇÃO	6
PROJETO DE PESQUISA	7
ARTIGOS	9
DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO:	11
2. HISTÓRICO	13
3. DEFINIÇÃO DA SINDROME METABOLICA	15
QUADRO 1-CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA	17
4. REVISÃO DA LITERATURA	18
4.1.1. ESTRATEGIA DE BUSCA:	18
4.2.1 FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA	19
5. JUSTIFICATIVA	32
HISTÓRICO DA COORTE:	33
MARCO TEÓRICO:	34
6. OBJETIVOS	36
7. HIPÓTESES	37
8. METODOLOGIA:	37
9. COLETA DOS DADOS	41
10. CONTROLE DE QUALIDADE	45

11. PROCESSAMENTO DE DADOS:	46
12. ANÁLISE DOS DADOS:	46
MODELO DE ANÁLISE	49
13. ASPECTOS ÉTICOS:	50
14. ORÇAMENTO:	50
15. CRONOGRAMA:	51
16. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	51
17. REFERÊNCIAS:	53
ARTIGOS	59
ARTIGO 1: Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary socioeconomic status and life style.	59
ARTIGO 2: Peso ao Nascer e Síndrome Metabólica em adultos –Meta-análise.	78
ARTIGO 3: O efeito das condições de nascimento e da amamentação sobre Síndrome Metabólica em adultos jovens de uma coorte de nascimento.	88
ANEXOS	105
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 1	106
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 2	107
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 3	108
RESUMO DO MANUAL DE INSTRUÇÕES	109
RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO	112
CARTA AOS AUTORES	114
INFORMATIVO PARA A IMPRENSA	115

APRESENTAÇÃO

De acordo com o regimento do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, o volume da tese de doutorado deve conter o projeto de pesquisa, o relatório do trabalho de campo, três artigos prontos para serem submetidos à publicação e um texto para divulgação para imprensa com os principais resultados e anexos.

O projeto de pesquisa foi defendido no dia 23/05/2006, e a banca de avaliação foi composta pelos professores Alúcio Barros e Denise Gigante.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA**

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO

DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA

**SÍNDROME METABÓLICA, CRESCIMENTO INTRAUTERINO E O “CATCH-
UP” NA COORTE DE 1982 EM PELOTAS, RS, BRASIL.**

PROJETO DE PESQUISA

DOUTORANDA: VERA MARIA FREITAS DA SILVEIRA

ORIENTADOR: BERNARDO LESSA HORTA

MAIO

DE

2006

RESUMO

Com o aumento na prevalência de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares em todo o mundo é crescente a necessidade de identificar os fatores de risco destas doenças. Desde que Barker descreveu a hipótese da origem fetal das doenças crônicas, baseado na associação de baixo peso ao nascer com mortalidade por doença cardiovascular, o efeito a longo prazo do ambiente intra-uterino e dos primeiros anos de vida passaram a ser objeto de estudos.

A síndrome metabólica é um agrupamento de várias co-morbidades: hipertensão, glicemia de jejum alterada, aumento de triglicérides, diminuição de colesterol HDL e deposição central de gordura. A ocorrência simultânea destes fatores está associada ao aumento de risco de doença arterial coronariana e diabetes, além de maior mortalidade geral e por doença cardiovascular.

O presente trabalho tem por objetivo avaliar a prevalência e alguns fatores de risco para síndrome metabólica em 384 nascidos com retardo de crescimento intra-uterino que foram acompanhados ao nascimento, aos dois, aos quatro e aos 22-23 anos e em uma amostra de 1016 participantes da coorte de 1982, dentre os que foram identificados na visita de 2004-05. Além disso, realizar uma revisão da literatura sobre a associação entre peso ao nascer e síndrome metabólica.

Uma coorte prospectiva como esta permite acompanhar de que forma a obesidade, especialmente a deposição central de gordura e a hipertensão se instalam e qual sua relação com os acontecimentos do começo da vida. O ganho de peso e a distribuição de gordura corporal desde o nascimento até a idade adulta parece ser peça chave no desenvolvimento dos mecanismos envolvidos na síndrome metabólica, especialmente da resistência à insulina.

ARTIGOS

ARTIGO 1: Síndrome metabólica: prevalência e fatores de risco contemporâneos na coorte de 1982 em Pelotas.

ARTIGO 2: Síndrome Metabólica e Peso ao Nascer - Artigo de Revisão.

ARTIGO 3: Síndrome metabólica, condições de nascimento e amamentação na coorte de 1982 em Pelotas.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

- **AHA/NHLBI:** American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute
- **BPN:** Baixo peso ao nascer
- **CENBIOT/UFPEL:** Centro de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas
- **DCV:** Doença cardiovascular
- **DM T2:** Diabetes Mellitus Tipo2
- **EUA:** Estados Unidos da América
- **FAPERGS:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
- **HOMA:** Homeostasis model assessment
- **IDF:** International Diabetes Federation
- **IMC:** Índice de Massa Corporal
- **NCEP-ATPIII:** National Cholesterol Education Program –Adult Treatment Panel III.
- **NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey
- **OMS:** Organização Mundial da Saúde
- **PCR:** Proteína C Reativa
- **PIG:** Pequeno para a idade gestacional
- **PRPPG:** Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação
- **RCIU:** Retardo de Crescimento intra-uterino
- **RI:** Resistência Insulínica
- **RN:** Recém- nascido
- **SM:** Síndrome Metabólica

SÍNDROME METABÓLICA, CRESCIMENTO INTRAUTERINO E O “CATCH-UP” NA COORTE DE 1982 EM PELOTAS.

1. INTRODUÇÃO:

A Síndrome Metabólica (SM) define um fenótipo caracterizado pela presença de algumas das seguintes características: obesidade central, resistência insulínica (RI), dislipidemia aterogênica, hipertensão, marcadores de inflamação vascular e homeostasia da glicose alterada, que estão associados ao aumento no risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2.

A patogênese da síndrome metabólica é multifatorial, sendo a resistência insulínica e a obesidade os maiores fatores de risco. A resistência à insulina é definida como uma insensibilidade dos tecidos à insulina. A inatividade física, idade avançada, mudanças hormonais e alterações genéticas exacerbam sua prevalência, mas o papel de cada um destes fatores pode variar dependendo do grupo étnico.

A síndrome metabólica é mais freqüente em populações com alta taxa de obesidade, como nos EUA, onde cerca de 25% dos adultos apresentam a síndrome, variando de 7% aos 20 anos a 44% aos 70 anos¹.

Há dificuldade em se comparar a prevalência da síndrome metabólica em vários locais, pelo uso de definições diferentes.

A Figura 1 apresenta estudos de vários países. Eles diferem quanto ao desenho do estudo, seleção da amostra, ano de realização, definição precisa de SM que foi usada (embora todos tenham usado os critérios NCEP-ATPIII, mas muitas vezes modificados). A

despite the methodological differences, it is possible to perceive that even for studies involving participants in the same age group, there is a large difference in prevalence by sex: in the urban population, 8% in India to 24% in the USA, in men and 7% in France to 43% in Iran in women¹.

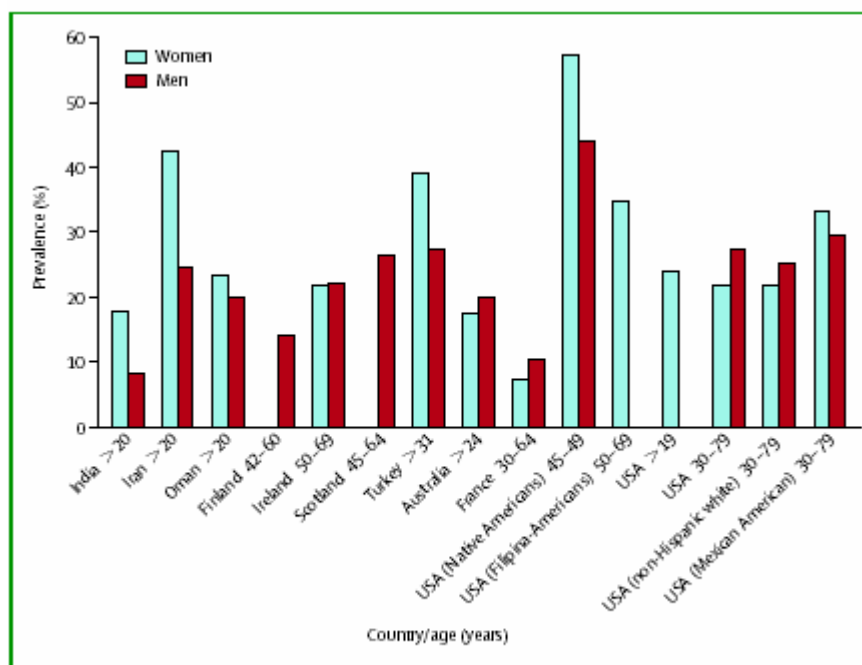


Figure 1: Prevalence of the metabolic syndrome from ATP III definition
Adapted from Cameron et al.¹

Kim, in a population study in South Korea in 1998 and 2001, found a prevalence of SM of 14.2% in men and 17.7% in women, according to the ATP III criteria and 22.1 and 27.8% respectively, using the waist circumference cut-off for Asians (≥ 90 for men and ≥ 80 for women)².

A consistent finding in prevalence is the dependence on age: it varies from 10% in the young adult population (20-29), in men and women, to 38% to 67% respectively in the 60-69 age group, in studies in Iran, France and the USA. Although, with the

aumento da obesidade na infância a SM também será mais evidente nesta faixa da população. Weiss e colaboradores, estudando jovens obesos encontraram que para cada meia unidade de aumento do IMC, o risco de SM aumentava 55%³.

No Brasil, foram encontrados três estudos, todos utilizando os critérios diagnósticos do NCEP-ATPIII, dois em adolescentes: um em meninas de 12-18 anos, de escolas públicas em Niterói, RJ, com uma prevalência global de SM de 3,2%, enquanto que entre as obesas foi de 21,4% (IC 95% 9,86- 33%) e nas não obesas foi de 0,14% (IC 95% -0,16-0,45%)⁴. Outro estudo em filhos de diabéticos tipo 2 em São Paulo, de 10-19 anos, encontrou uma prevalência de 6% para todo o grupo (IC 95% 5,9-6,1) que subia para 26,1 em obesos (IC 95% 8,2-45,6%)⁵. Estes achados são semelhantes aos de Cook para a população americana nesta faixa etária⁶. O terceiro foi em descendentes de espanhóis, na Bahia, que encontrou uma prevalência ajustada por sexo e idade de 27,4%⁷.

2. HISTÓRICO

As primeiras descrições da síndrome e seus componentes datam do século 17. Gaetano Crepaldi descreveu as observações de Tulp (1593-1674) sobre hipertrigliceridemia e de Morgagni sobre obesidade visceral, hipertensão, hiperuricemia, aterosclerose e apnéia do sono. Kylin, um médico sueco, descreveu em 1920 o agrupamento de hipertensão, hiperglicemia e gota. Em 1947, Vague observou que a adiposidade andróide estava freqüentemente associada com anormalidades metabólicas como o diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular⁸.

A ocorrência simultânea de obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia foi descrita inicialmente na década de 60⁹. No mesmo ano, Reaven estudava o papel da insulina na hipertrigliceridemia, concluindo que a produção hepática aumentada dos triglicérides era estimulada por níveis altos de insulina, resultantes do déficit de transporte de glicose para dentro da célula, revelando o processo de resistência insulínica (RI)¹⁰.

Mas foi apenas após a publicação da conferência de Reaven, ao receber o prêmio Banting¹¹, que se disseminou o conceito de que a RI, com hiperinsulinemia compensatória predisporia ao desenvolvimento de hipertensão, diabetes e dislipidemia, estando na gênese da maioria das doenças cardiovasculares. A partir daí, o que ele chamou de Síndrome X, depois chamada de quarteto mortal¹² e hoje denominada síndrome metabólica, passou a ser objeto de um grande número de publicações.

3. DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

O Quadro 1 apresenta os principais critérios utilizados para definir a ocorrência de síndrome metabólica. O primeiro critério foi proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹³, e considerava obrigatória a presença de distúrbio do metabolismo da glicose ou resistência insulínica junto com dois ou mais dos seguintes fatores: hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia, além de medidas como taxa de excreção urinária de albumina e relação cintura e quadril.

A classificação do National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) foi desenvolvida para uso clínico, sendo a mais utilizada nos estudos epidemiológicos, por necessitar apenas de critérios clínicos (pressão arterial e circunferência abdominal) e laboratoriais (glicemia, HDL-colesterol e triglicérides)¹⁴ de mais fácil execução, se comparados ao clamp euglicêmico ou a microalbuminúria presentes nos critérios da OMS. Pela sua praticidade e simplicidade é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica e será utilizada neste estudo¹⁵.

Em 2004 a American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute¹⁶ publicaram um consenso em que referendavam os critérios do NCEP-ATPIII, com pequenas modificações: diminuição do ponto de corte para circunferência abdominal em indivíduos ou grupos étnicos predispostos à resistência insulínica (asiáticos); o uso de medicações para tratamento de hipertensão, colesterol e triglicérides como critério de anormalidade nestes parâmetros; definição de hipertensão como o nível que exceda os valores do limiar tanto da pressão sistólica quanto diastólica e redução do limiar de

glicemia de jejum alterado para ≥ 100 mg/dL, atendendo aos novos critérios da Associação Americana de Diabetes.

A International Diabetes Federation (IDF)¹⁷ propôs recentemente uma reunião de consenso para atualizar a definição da OMS e para verificar se uma definição clínica e epidemiologicamente mais simples poderia ser desenvolvida. Concluiu-se que a presença de obesidade abdominal, medida pela circunferência abdominal, mais um dos critérios laboratoriais ou clínicos semelhantes aos do NCEP, seriam suficientes para comprovar a presença de SM, baseados na associação independente da circunferência abdominal com resistência insulínica e risco cardiovascular. Propunha também diferentes pontos de corte para circunferência abdominal, de acordo com a origem étnica das populações. Apesar destas pequenas diferenças, os critérios diagnósticos do NCEP e do IDF na população norte-americana identificam essencialmente as mesmas pessoas portadoras de síndrome metabólica¹⁸.

Quadro 1-Critérios para definição de Síndrome Metabólica

DEFINIÇÃO NCEP/ATPIII (1998)

Três ou mais dos seguintes critérios:

1. Circunferência abdominal: >102 cm em Homens e >88 cm em mulheres
2. Triglicérides \geq 150mg/dL
3. Pressão Arterial: \geq 130/85 mmHg
4. HDL-cholesterol: <40mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
5. Glicemia \geq 110mg/dL (pode ser usado > 100mg/dL)

DEFINIÇÃO DA IDF (2005)

Presença de obesidade central (Definida como Circunferência Abdominal \geq 94 para homens e \geq 80 para mulheres de origem européia, com valores específicos para outros grupos étnicos.)

MAIS dois dos seguintes critérios:

1. TG \geq 150 mg/dL (1,7mmol/L) ou tratamento específico para triglicérides
2. HDL-cholesterol reduzido: <40mg/dL em homens (1.04 mmol/L) e < 50 mg/dL em mulheres (1.29 mmol/L) , ou tratamento específico para esta anormalidade
3. Aumento da pressão arterial sistólica \geq 130 ou diastólica \geq 85 mmHg, ou tratamento específico para esta anormalidade
4. Glicemia de jejum \geq 100mg/dL (5,6mmol/L) ou diabetes ou intolerância à glicose diagnosticada previamente

DEFINIÇÃO DO AHA/NHLBI (2004)

Três ou mais dos seguintes critérios:

1. Circunferência abdominal: \geq 102 cm em Homens e \geq 88 cm em mulheres
2. TG \geq 150 mg/dL ou tratamento específico para triglicérides
3. HDL-cholesterol reduzido: <40mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento específico
4. Aumento da pressão arterial: sistólica \geq 130 ou diastólica \geq 85 mmHg, ou tratamento específico para esta anormalidade
5. Glicemia de jejum \geq 100mg/dL ou tratamento para hiperglicemia

Definição da WHO (1998)

Diabetes ou Intolerância à Glicose ou Glicemia de Jejum Alterada ou Resistência Insulínica (medida por estudos de clamp), mais pelo menos dois dos seguintes critérios:

1. Relação cintura e quadril >0.90 em homens ou >0.85 em mulheres
2. Triglicérides > 150mg/dL ou HDL <40mg/dL em homens e < 45 mg/dL em mulheres
3. Pressão Arterial: >140/90 mmHg
4. Taxa de excreção urinária de albumina >20 μ g/min ou índice albumina/creatinina >30 mg/g

4. REVISÃO DA LITERATURA

Uma vez que o objetivo do presente estudo é descrever a prevalência de síndrome metabólica em uma coorte de jovens nascidos em 1982 e avaliar alguns fatores de risco, como crescimento intra-uterino e catch-up, renda familiar, escolaridade, sexo, etnia ou cor da pele, dieta e atividade física, serão revisadas apenas as evidências sobre os efeitos desses fatores, apesar de existir na literatura estudos que abordam outros fatores de risco.

4.1. ESTRATEGIA DE BUSCA:

Para o artigo de revisão, foram usados no MEDLINE e LILACS os termos birthweight, birth weight e metabolic syndrome, de 1966 até abril de 2006, sendo encontradas 411 referências no MEDLINE. Foram excluídas 215 referências após leitura dos títulos e/ou resumos, a maior parte por serem estudos em animais, trabalhos relacionando alterações metabólicas e sindrômicas em crianças recém-nascidas e manejo de recém-nascidos criticamente doentes. Para o cruzamento dos termos síndrome metabólica e baixo peso ao nascer, foram identificados 120 artigos, todos já identificados anteriormente. Foram acrescentadas referências a partir da leitura dos artigos.

Para os outros fatores de risco, foram feitos cruzamentos de uniternos específicos com síndrome metabólica (race, gender, sex, age, socioeconomic, smoking, physical activity, exercise) em humanos, que fossem artigos de revisão, sendo lidos todos os resumos e escolhidos os artigos mais relevantes de revisão sobre o assunto, totalizando até o momento 331 artigos. No LILACS, foram identificados 40 artigos, com o descritor Síndrome X de Reaven: quatro deles já tinham sido identificados pelo MEDLINE e

incorporados à revisão. Lidos todos os resumos, foram descartados 23 (estudos relacionados a tratamento da SM, estudos em animais, estudo de bases moleculares ou fisiopatológicas, sobre implicações cardiovasculares, um editorial, e outros). Dos 13 restantes, 1 era uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos da síndrome metabólica, nenhum dos artigos restantes era sobre a relação de SM e peso ao nascer.

5. FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA

5.1. FATORES DE RISCO DISTAIS

Os determinantes precoces ou distais da síndrome metabólica que serão avaliados neste estudo são: cor da pele, sexo, nível socioeconômico, crescimento intra-uterino, peso ao nascer, e crescimento nos primeiros anos de vida.

COR DA PELE/ETNIA

Estudo nos EUA revelou menor chance de SM entre os homens afro-americanos comparados com os caucasianos, R 0,5 (IC 95% 0,3-0,6). Por outro lado, não foi observada diferença entre os brancos e o de origem mexicana. Entre as mulheres, a maior chance foi entre as de origem mexicana OR 1,5 (IC 95% 1,1-2,0) $p < 0,001$ comparadas às brancas, enquanto que as afro-americanas tiveram chance menor do que as brancas OR 0,7 (IC 95% 0,5-0,9)¹⁹.

Na Venezuela, a prevalência foi menor entre os ameríndios (17,0%), comparados aos afro-americanos (27,0%), brancos (33,3%) e mestiços (37,4%), mas apenas entre os homens²⁰.

No Brasil, um estudo entre imigrantes espanhóis na Bahia, encontrou uma prevalência ajustada por sexo e idade de 27,4%, sendo maior entre os imigrantes (37,2%) do que entre os descendentes nascidos no Brasil (20,6%) ou dos com apenas um dos pais espanhóis (10,9)⁷.

Os grupos étnicos asiáticos (indianos, chineses e japoneses) têm maior resistência insulínica e gordura corporal com menor circunferência abdominal e IMC, quando comparados aos caucasianos²¹, o que fez inclusive que fossem propostos pontos de corte menores da circunferência abdominal para estes grupos étnicos²².

Cleland, em recente revisão sobre o impacto da origem étnica nos distúrbios metabólicos, vasculares e aterotrombóticos, conclui que é maior a incidência de SM e DCV em determinados grupos étnicos que migraram do estilo de vida de subsistência rural para ambientes urbanizados. As variações existentes entre estes grupos representam uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais²³.

Em 2000 foi iniciado o Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis para investigar a prevalência, fatores de risco e a progressão para DCV numa coorte de 45-84 anos, em seis centros nos EUA, com representantes dos grupos étnicos que compõem a população norte-americana, cujos resultados, a partir de 2008, devem auxiliar a caracterizar a distribuição dos fatores de risco cardiovasculares e seu papel nos diferentes grupos étnicos²⁴.

SEXO

Nos EUA, a prevalência é semelhante em homens e mulheres, com exceção das afro-americanas e das mexicanas, que apresentam maior prevalência de SM do que a observada entre os homens da mesma raça ³. Na França, a SM foi duas vezes mais freqüente em homens do que em mulheres (22.8% vs 11.0%) ²⁵. Na Venezuela, a prevalência de SM foi maior nos homens (35%) do que nas mulheres (29%)²⁰. Por outro lado, Cameron, citado em uma revisão sobre prevalência de SM ¹, observou que a distribuição da SM entre homens e mulheres era semelhante na maioria dos países.

PESO AO NASCER

Alguns estudos têm relatado associações entre o baixo peso ao nascer ou o retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) com maior risco de morte por doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, ocorrência de infarto do miocárdio ²⁶ hipertensão ²⁷, diabetes mellitus tipo 2 ²⁸, resistência insulínica, dislipidemia e pubarca²⁹.

O baixo peso ao nascer tem sido descrito como um marcador do ambiente intra-uterino, tornando-se um importante fator preditivo para a mortalidade no período neonatal e na infância³⁰. O baixo peso ao nascer pode ser fruto da menor duração da gestação ou de atraso no crescimento intra-uterino, ou ainda de uma combinação de ambos. Como este estudo está interessado apenas no crescimento intra-uterino, usaremos o termo pequeno para idade gestacional (PIG) como indicador de retardo de crescimento intra-uterino (RCIU).

Os estudos encontrados na revisão bibliográfica que estudaram a associação baixo peso ao nascer e síndrome metabólica estão resumidos na Tabela 1. A maior parte deles

mostrou risco 2 a 5 vezes maior de SM nos nascidos com baixo peso. Vanhala³¹ e Dwyer³² não encontraram associação direta do baixo peso com SM. Os estudos que relacionam baixo peso ao nascer atualmente preocupam-se em avaliar o efeito do catch-up que acontece normalmente nos indivíduos com RCIU; este cuidado inicialmente não era feito nos estudos que tentaram explicar a hipótese de Barker. Muitos deles também caracterizavam a SM de diferentes maneiras, ou utilizavam apenas a resistência à insulina relacionada ao baixo peso ao nascer, ou ainda alguns dos critérios que hoje usamos para SM relacionados ao RCIU.

Hoje, a associação direta entre baixo peso ao nascer e SM já aparece em poucos estudos e, segundo Tim Cole, nas análises tradicionais é difícil separar o efeito “ganho de peso na infância” destas crianças nascidas de baixo peso com a obesidade e os outros parâmetros metabólicos que caracterizam a síndrome metabólica³³.

Tabela 1. Estudos que avaliaram a associação baixo peso ao nascer e Síndrome Metabólica.

Autor e Ano de publicação	Tipo de estudo (Número)	Faixa etária (anos)	País	Efeito
Barker, 1993	Coorte de Hertfordshire 407 homens-	64	Inglaterra	SM em homens 22% PN \leq 2,5kg comparados com 6% entre os que pesaram \geq 4,3Kg.
Yarbroug, 1998	Rancho Bernardo Study 303 caucasianas, menopausadas	50-84	EUA	Prevalência de SM em mulheres SGA (1,1-3,1kg) foi 12,0% comparado com 4,3% nas (3,2-7,0.) Risco 2,4 x >(IC 1,06-5,51) Mulheres <tercil PN que ficaram obesas ou c/deposição central prevalência de SM 30%
Ramadani	Coorte nascimento ARYA 744	26-31	Holanda	Apenas 18% participantes 4,4%BPN. Os no < tercil PN tinham RO 1,8 (IC 95%1,0-3,5) p=0,06. Efeitos principalmente dos Triglicérides e da PA
Vanhala, 1999	Coorte 428	36-46	Finlândia	Medidos aos 0 e 7 anos, não encontrou associação BPN e SM adulto porém crianças obesas aos 7 anos OR 2,4 SM(IC 95% 2,1-9,5)
Byberg, 1999	Coorte retrospectiva de Upsala (1268 homens aos 50anos e 734 aos 70)	50 e 70	Suécia	PN não esteve associado a circunferência abdominal, triglicérides ou HDL-colesterol. Baixo Peso ao nascer associado a HAS, RI, obesidade truncal.
Bo, 2000	50 pares de gêmeos com um dos pais DMT2	32-34	Itália	Gêmeos com maior discordância no PN, no grupo de <PN. RR 8,7 de SM em pares de gêmeos com maior discordância de PN. Sugere que condições desfavoráveis fetais levam PN<programado, com adaptações metabólicas
Dwyer, 2002	Coorte da Tasmania 298	8	Austrália	Avaliação 45% da coorte original Sem correlação BPN que tinham > gordura aos 8 anos com SM. A correlação era > SM nos com >gordura 8anos nascidos > peso Amostra 20% BPN, Correlação da SM + com deposição gordura tropical aos 8 anos do que BPN
Day, 2004	Coorte de Hertfordshire 215Homens 123 Mulheres	59-72	Inglaterra	Varição genética no gen do hormônio de crescimento correlacionada com baixo ganho de peso na infância e maior prevalência de SM em homens.
Levy-Marchal, 2004	Revisão			PIG associado com SM RI parece ser componente mais precoce e mais importante. Associação

				devida interação ambiente fetal desfavorável com suscetibilidade genética.
Fagerberg, 2004	Coorte Estudo AIR (396 homens)	18-58 s	Suécia	Razão entre Peso 18anos/ PN aumenta em paralelo com incidência de SM na meia idade
Jaquet, 2005	Coorte retrospectiva (734 PIG). (886 AIG)	22	França	SM em 2,4% dos PIG e <0,5% nos AIG. RI associada a SM, explicada mais pelo 'baixo índice ponderal. Catch-up no IMC relacionado a RI, sem relação com obesidade. 45% de perdas
Levitt, 2005	Revisão		África	Revisa dois estudos no continente africano. Numa coorte aos 7anos houve associação PBN/SM, especialmente nos com sobrepeso, em outro estudo foi demonstrado que o IMC na idade adulta modulava esta relação.

AIG: Adequado para Idade Gestacional **AIR:** Atherosclerosis and Insulin Resistance Study **ARYA:** Atherosclerosis Risk in Young Adults **BPN:** Baixo Peso ao Nascer **EUA:** Estados Unidos da América **IP:** Índice ponderal **DCV:** Doença cardiovascular **PA:** pressão arterial **PN:** Peso ao nascer **RI:** resistência à insulina **PIG:** pequeno para idade gestacional

B). “CATCH-UP”:

O “catch-up” ou recuperação ponderal acelerada é definido como a fase de aceleração do crescimento ou do ganho de peso que ocorre após serem restauradas as condições favoráveis, com a criança voltando a sua posição (percentil) na curva de crescimento. A recuperação ponderal acelerada nos primeiros 2 anos de vida pode estar associada com a determinação do risco cardiovascular futuro, sendo considerado até mais importante do que o baixo peso ao nascer. Na coorte descrita por Eriksson, os homens nascidos com baixo índice ponderal (peso ao nascer (kg)/ comprimento ao nascer (m)) tinham aumento do risco de morte por doença cardiovascular na vida adulta, especialmente nos que tinham maior ganho de peso até os 7 anos de idade³⁴.

Horta e colaboradores descreveram que ganho de peso acelerado tardio está associado com maior nível de pressão arterial nos adolescentes da coorte de 1982 em Pelotas ³⁵. Monteiro, na mesma coorte detectou associação do “catch-up” com maior prevalência de sobrepeso e obesidade aos 16anos ³⁶.

Em recente revisão sistemática da literatura sobre a influência do tamanho e crescimento na infância sobre o risco de obesidade futura, Baird encontrou que ganho rápido de peso na infância estava associado com maior risco de obesidade na adolescência e idade adulta (OR entre 1,41 a 5,22) ³⁷.

O Early Bird Study acompanhou trezentas crianças britânicas saudáveis nascidas entre 1988 e 1998 em Plymouth. Desde 1995, as que tinham 4-5 anos serão acompanhadas até os 16 anos de idade. Resultados iniciais deste estudo sugerem que a resistência insulínica aos 5 anos está relacionada não ao peso ao nascer, mas sim ao peso atual e ao “catch-up” aos 5 anos, especialmente nas meninas ³⁸.

As evidências publicadas sugerem que crianças que nascem com baixo peso fazem catch-up em mais de 90%, principalmente entre o primeiro e segundo anos de vida ³⁹.

Dentre as pessoas que nascem com RCIU, os de maior risco de ganhar adiposidade corporal são os que nascem mais magros, com período de recuperação do peso e do crescimento além da infância⁴⁰. O maior risco de SM parece estar relacionado ao “catch-up” mais tardio com conseqüente obesidade na infância e adolescência, especialmente obesidade truncal e visceral ^{41, 42}.

Nem todos os indivíduos que nascem com retardo de crescimento vão sofrer estas modificações no tecido adiposo e, conseqüentemente, ter RI e diabetes. A hipótese de que esta associação seja pela interação de fatores genéticos e ambientais parece a mais atrativa

Tabela 2 Estudos que avaliaram efeito do “catch-up” sobre componentes da Síndrome Metabólica

Autor e Ano de publicação	Tipo de estudo (Número)	Faixa etária (anos)	País	Efeito
Eriksson, 2002 ⁴³	Coorte retrospectiva Helsinki (474-63% Mulheres)	70	Finlândia	Medidas 0, 7 e 15 anos. Os com Diabetes tinham < PN com ganho acelerado peso e altura na infância., filhos de mães com > IMC na gestação .BPN associado com HAS. Estas medidas não se correlacionavam com RI
Wilkin, 2002 ⁴¹	Coorte retrospectiva (300)	5	Inglaterra	RI aos 5 anos correlacionada ao peso atual e “catch-up” e não ao PN; mais forte nas meninas (r 0,33, P <0,001 vs. r 0,18, P = 0,03), que são mais RI que os meninos
Horta, 2003 ³⁵	Coorte (749)	15	Brasil	“Catch-up” tardio positivamente associado a PA
Monteiro, 2003 ³⁶	Coorte (1076)	16	Brasil	PN, ganho peso infância e velocidade de crescimento na infância associados a maior prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes
Fagerberg, 2004 ⁴⁴	Coorte Estudo AIR (396 homens)	58 anos	Suécia	Razão entre Peso 18anos/ PN aumenta em paralelo com incidência de SM na meia idade
Frontini, 2004 ⁴⁵	Coorte Bogalusa Heart Study (1141)	18	EUA	BPN conforme raça.; sem informações sobre idade gestacional. BPN associado < HDL-C e >LDL-C na infância e > glicemia na adolescência. do que os de peso adequado Tendência > TA sistólica com a idade.
Soto, 2005 ⁴²	Coorte	1ano	Chile	PIG com maior nível triglicérides aos 12m, maior insulinemia nos com “catch-up”
Hales, 1991 ²⁶	Coorte retrospectiva 468 homens	64	Inglaterra	18% tinham intolerância à glicose e 7% com diabetes. Estes eram os que tinham BPN e menor ganho de peso na infância. TA inversamente relacionada ao PN

Jaquet, 2005 ⁴⁶	Coorte retrospectiva (734PIG 886AIG)	22	França	SM em 2,4% dos PIG e <0,5% nos AIG. RI associada a SM, explicada mais pelo 'baixo índice ponderal. "Catch-up" no IMC relacionado a RI, sem relação com obesidade. 45% de perdas
Ehzzair, 2005 ⁴⁷	Coorte, (127 PIG)	20 anos	França	Avaliou "catch-up" com medidas 0,1,2,4 e 6 anos. Ganho 1,64SD em 91%, nos primeiros 12-24 meses de vida. Ganho peso antes 4-6 anos associado < IP nascer, > mudança IMC, >IMC 6 anos. > IMC adulto.
Baird 2005 ³⁷	Revisão literatura- incluídos 22 coortes e 2 casos-controles	0-70 anos	vários	Obesidade na infância associada obesidade tardia em 11/18. Dos 10 que avaliaram crescimento na infância, 7 encontraram que rápido crescimento era associado obesidade infância e idade adulta..

PN: peso ao nascer **IP:** índice ponderal **BPN:** Baixo peso ao nascer **DCV:** doença cardiovascular **PA:** pressão arterial **RI:** resistência à insulina **PIG:** pequeno para idade gestacional **AIR:** Atherosclerose and Insulin Resistance Study

5.2. FATORES DE RISCO CONTEMPORÂNEOS.

Em recente estudo, Pearce encontrou que a vida fetal explicou menos de 1% da variação do HOMA-IR (um índice de resistência à insulina) e 6% da secreção de insulina, enquanto composição corporal e estilo de vida na idade adulta tinham maior papel na variância destes itens, especialmente a resistência insulínica (22% nos homens e 34% nas mulheres)⁴⁸.

Os principais fatores de risco contemporâneos que têm sido estudados são: **condição socioeconômica, inatividade física, dieta, tabagismo e obesidade.**

CONDIÇÃO SOCIOECONÔMICA:

Bruner sugeriu que a maior prevalência de obesidade abdominal e síndrome metabólica em homens de classes operárias, poderia ser um dos possíveis mecanismos para

o maior risco de eventos cardiovasculares em populações de menor nível socioeconômico. Porém a dieta e atividade física foram pouco exploradas no estudo e a caracterização de SM era diferente para homens e mulheres ⁴⁹.

Na Coréia do Sul, em um estudo de quatro sucessivas coortes, o “odds” para SM ajustado por idade, comparando as mulheres de menor com as de maior nível socioeconômico, foi de 1,22 (IC 95% 0,86–1,71)1,41 (IC 95% 1,01–1,97), 2,50 (IC 95% 1,87–3,35), e 2,64 (IC 95% 1,69–4,14) em cada uma das coortes, respectivamente. Não foram observados efeitos da educação nos homens ².

Hidvégi, na Hungria, encontrou maior prevalência de SM, nas classes sociais mais baixas em uma coorte de 1000 pessoas de 20-74anos que tinham hipertensão, obesidade, maior relação cintura e quadril, história familiar de obesidade, hipertensão diabetes ou doença cardiovascular ⁵⁰.

Além de diferenças na alimentação, atividade física, obesidade e tabagismo entre as classes sociais, estudos apontam uma associação de obesidade visceral com alteração da secreção de cortisol, em resposta a estresse contínuo, que poderia ser uma possível explicação para desvantagens psicossociais e socioeconômicas e a síndrome metabólica ⁵¹.

Os artigos publicados que estudam os determinantes socioeconômicos para SM ainda não permitem uma conclusão definitiva.

ATIVIDADE FÍSICA:

Vários estudos de longo prazo demonstraram um efeito benéfico, consistente do treinamento físico regular no metabolismo dos carboidratos e na sensibilidade à insulina. Ensaio clínico cuja intervenção foi atividade física e perda de peso, relataram menor incidência de diabetes ou retardo do seu aparecimento em pacientes com intolerância à glicose⁵²⁻⁵⁴.

Um estudo com 612 homens Finlandeses de meia idade, avaliando a atividade física no lazer e a incidência de SM pelos critérios da OMS, encontrou que aqueles que faziam pelo menos 3 horas de atividade física moderada ou vigorosa por semana, tinham metade do risco de desenvolver SM, comparados aos sedentários⁵⁵.

Entre os norte-americanos adultos avaliados no National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000, Ford demonstrou que aqueles que não fizeram nenhuma atividade física tinham RO para síndrome metabólica 1,46 (IC 95% 0,87-2,45), comparados aos que fizeram 150 minutos ou mais de atividade física no lazer por semana. Aqueles que ficavam quatro horas ou mais por dia assistindo televisão ou no computador, fora do trabalho, dobravam o risco de SM em relação aos que ficavam menos de uma hora ao dia nestas atividades¹⁸.

A inatividade física, portanto, parece fazer parte das condições da vida moderna que acarretam maior risco de obesidade e outros componentes da SM, além de ser um fator de risco modificável.

OBESIDADE:

A prevalência de síndrome metabólica aumenta a medida que aumenta o IMC. Nos dados do NHANES de 1988-1994, nos EUA, a SM estava presente em 4,6%, 22,4%, 59,6% dos homens de peso normal, sobrepeso e obesos, respectivamente; com resultados semelhantes entre as mulheres^{19,56}.

DIETA:

O papel direto da alimentação é controverso. Há evidências de que um aumento de ácidos graxos livres, especialmente a relação de ácidos graxos saturados e insaturados na alimentação, contribuam para a resistência insulínica. A composição de ácidos graxos da membrana celular é em parte determinada pela alimentação e, níveis mais altos de ácidos graxos saturados nas membranas parecem bloquear a ação da insulina; ao contrário, os ácidos graxos polinsaturados, especialmente os ômega-3 e-6 aumentam a sensibilidade à insulina⁵⁷.

Em uma coorte de japoneses no Brasil, foi encontrada uma associação entre o maior consumo de gordura total e um maior risco de SM. Na mesma população, o consumo de alimentos ricos em ácido linoleico foi protetor para o aparecimento da SM⁵⁸.

O alto consumo de carboidratos pode predispor os indivíduos à elevação de triglicérides e diminuição de HDL-Colesterol, dois componentes da SM. No estudo de Park, apenas entre os homens, o alto consumo de carboidratos teve RO 1,7 ($p < 0,01$) para SM⁵⁹. Em um estudo na Suécia, ingestão de pão rico em fibras teve um efeito favorável,

enquanto uma alimentação rica em pão refinado e bolos aumentava o risco de vários componentes da SM ⁶⁰.

O consumo de uma alimentação rica em grãos integrais esteve associado a menor risco de SM e morte por doença cardiovascular, menor glicemia em jejum e menor IMC em 535 adultos americanos de 60-98anos, reavaliados 15 anos depois ⁶¹. Dados recentes do Framingham Offspring Study também sugerem que uma dieta rica em grãos integrais está associada com menor prevalência de SM⁶².

FUMO

Park, avaliando fatores de risco para SM na população americana encontrou RO 1,5 (p=0,05) em homens e RO 1,8 (p< 0,01) em mulheres fumantes em relação aos que nunca fumaram, mas a associação não foi estatisticamente significativa nos ex-fumantes homens , mas com RO 1,5 (p<0,01) nas mulheres ⁵⁹.

Dados de 3211 jovens de 12-19 anos do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994) mostraram um risco 4 vezes maior de SM nos expostos ao fumo passivo ou ativo (medido por cotinina sérica) ⁶³.

Dados do D.E.S.I.R., (Données Epidémiologiques sur les Syndrome d'Insulino-Résistance) , um estudo prospectivo na França, usando critérios da OMS pra definição de SM, encontrou prevalência de 22,5% e 15,3% em homens fumantes e não fumantes respectivamente; porém sem diferenças entre as mulheres, (6,3% vs 6,0%)²⁵.

Portanto, o fumo parece ser um fator de risco a ser considerado no entendimento da etiopatogenia da SM.

6. JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito no Brasil ⁶⁴. Com o aumento da obesidade, estima-se que o número de diabéticos no Brasil será de 15 milhões até 2025. A síndrome metabólica está associada à maioria dos fatores de risco para DVC e aumenta em até cinco vezes o risco para diabetes tipo 2. A presença de síndrome metabólica aumenta em 1,5 a 3 vezes o risco de doença cardiovascular, com efeito multiplicativo quando já existe DM T2 ⁶⁵.

Em recente revisão da literatura, Ford encontrou que a mortalidade geral foi 27% maior entre os indivíduos com síndrome metabólica e o risco de morte por doença arterial coronariana foi três a quatro vezes maior, subindo para seis vezes mais nos diabéticos com SM ¹⁸.

A Síndrome Metabólica tem alto potencial de prevenção, através do controle da obesidade, sedentarismo e fumo, além da qualidade da alimentação.

Uma coorte como a de 1982 com acompanhamento de mais de 70% dos indivíduos é uma oportunidade única para o entendimento dos mecanismos que levam à SM no nosso meio.

HISTÓRICO DA COORTE:

A coorte de 1982 de Pelotas é a primeira de três coortes (1982-1983-2004) que acompanham todos os nascidos em hospitais da cidade durante estes anos. É atualmente a maior e mais longa coorte de nascimento em países em desenvolvimento⁶⁶.

Pelotas é uma cidade de porte médio, de cerca de 340 mil habitantes no sul do Brasil, onde cerca de 99% dos partos são hospitalares. Em 1982, todos os 5914 nascidos vivos, cujas mães residissem na área urbana da cidade, foram pesados e suas mães entrevistadas, medidas e pesadas, ainda no hospital. A idade gestacional foi calculada pela informação da mãe da data da última menstruação. As crianças cujo peso ao nascer estivesse abaixo do percentil 10 para sexo e idade gestacional, eram consideradas pequenos para a idade gestacional (PIG), de acordo com a classificação de Willians⁶⁷

Em 1984, quando as crianças tinham em média 20 meses de idade, foi realizado um censo na cidade para localizar os nascidos em 1982, e 87% da coorte foi entrevistada e medida. O censo foi repetido em 1986 (idade média de 42 meses), e 84% das crianças foram localizadas e re-examinadas.

No início de 1997 foram selecionados, de forma aleatória, 70 (27%) dos 259 setores censitários da zona urbana de Pelotas. Em cada setor, todos os domicílios eram visitados, identificando-se os adolescentes nascidos em 1982 e foram encontrados 1076 adolescentes. A amostra diferiu da coorte original por ter menos indivíduos com baixa renda, baixo peso ao nascer e prematuros.

Em 2000, os adolescentes do sexo masculino eram obrigados por lei a se apresentar à junta de alistamento militar; dos 2,890 que se esperava estivessem vivos, 2,047 se alistaram, foram identificados, entrevistados e forneceram uma amostra de sangue, além de outros que não se alistaram e que foram localizados em seus endereços e também examinados, em um total de 2250.

Em 2001, foi utilizada a mesma amostragem de 70 setores censitários, localizados 1031, entrevistados 1010 adolescentes e 1019 mães. A mais recente amostragem, de 2004, é descrita na sessão de metodologia deste projeto.

MARCO TEÓRICO:

Três hipóteses foram propostas com o objetivo de explicar a ligação entre baixo peso ao nascer e doenças crônicas na fase adulta. A primeira hipótese, dita do “fenótipo econômico”, estabelece que condições inadequadas de nutrição materno-fetal poderiam resultar em mudanças a longo prazo na atividade hormonal ou metabólica da progênie, envolvendo a insulina e os fatores de crescimento insulina-símiles (IGFs) ⁶⁸.

Outra hipótese, a da insulina fetal, propõe que defeitos genéticos específicos na secreção da insulina ou na capacidade de resposta à insulina poderiam ligar os pequenos para a idade gestacional com o risco de doenças na fase adulta ⁶⁹.

A terceira hipótese, a do genótipo econômico, estabelece que a relação entre baixo peso e doenças crônicas na fase adulta, como o diabetes, pode ser explicada com base na sobrevivência seletiva daqueles indivíduos geneticamente predispostos a um risco

aumentado dessas doenças²⁸. Nestes, os fatores de risco pós-natais seriam os diferenciais para a ocorrência de SM.

Como estamos acompanhando o crescimento de crianças do nascimento até os 22 anos atualmente, podemos identificar nesta população quais são os determinantes mais precoces da síndrome metabólica; qual o papel do peso ao nascimento e do ganho de peso na infância, adolescência e idade adulta nos componentes da SM. Já foi demonstrado por Horta e Monteiro^{35, 36}, nesta mesma população, que o “catch-up” na adolescência esteve associado à pressão arterial mais elevada e obesidade, respectivamente. A evolução deste ganho de peso até os dias de hoje e a permanência destas associações na idade adulta podem acrescentar mais dados para o entendimento da SM.

A literatura parece apontar que o “catch-up” e não o peso ao nascer está na gênese da resistência insulínica e dos componentes da SM, mas nenhum destes estudos foi realizado na população brasileira, com grande mistura de raças. Também a época do “catch-up” associada a desfechos mais desfavoráveis parece ser após os 5 anos, mas não está totalmente esclarecida.

O sexo do indivíduo parece influenciar na distribuição da SM, porém os estudos são inconclusivos, pelo não controle do efeito de vários fatores de confusão, como fumo, atividade física e nível de estresse, que serão controlados neste estudo.

A idade é um importante fator de risco para SM, porém nosso estudo, por se tratar de uma coorte de nascimento, apenas poderá mostrar a evolução dos componentes da SM

ao longo do tempo, nesta população, pois já temos estudos com obesidade e níveis pressóricos da época em que eles eram adolescentes.

Estudos em países com grande desigualdade social, como o Brasil, permitem avaliar o efeito dos determinantes socioeconômicos, que podem confirmar que a maior desigualdade confere maior risco de síndrome metabólica. Nosso estudo pode controlar fatores de confusão que têm atrapalhado o entendimento da associação de doença cardiovascular e desigualdade social. O efeito da atividade física, do fumo, da obesidade, da alimentação e do nível socioeconômico sobre os componentes da síndrome metabólica poderá ser avaliado nesta população.

7. OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS:

Os objetivos do presente estudo são:

- Medir a prevalência de síndrome metabólica segundo os critérios do NCEP-ATP III na coorte de nascidos em 1982, em Pelotas;
- Avaliar alguns fatores de risco precoces e contemporâneos para síndrome metabólica na mesma coorte.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a associação de peso ao nascer, retardo de crescimento intra-uterino, crescimento dos 0-2 anos, dos 2-4 anos e dos 4-22 anos, com a ocorrência de síndrome metabólica nos adultos jovens da coorte;

- Avaliar a associação dos fatores contemporâneos: sedentarismo, fumo, obesidade, alimentação e nível socioeconômico com a ocorrência de síndrome metabólica na população da coorte;

8. HIPÓTESES

- Baixo peso ao nascer e “catch-up” estão associados à SM;
- A prevalência de síndrome metabólica é maior nos nascidos de baixo peso, que fizeram catch-up e se tornaram obesos na idade adulta;
- O sedentarismo, a obesidade, o tabagismo e o grande consumo de alimentos ricos em carboidratos e gorduras associam-se positivamente com síndrome metabólica;
- Os nascidos em classes sociais mais baixas têm maior risco de SM;

9. METODOLOGIA:

Delineamento: É um estudo de coorte prospectiva.

População alvo: Indivíduos que nasceram em 1982, cuja família residia na área urbana da cidade de Pelotas, RS. A amostra será de todos os 384 indivíduos nascidos PIG que foram localizados, entrevistados e que forneceram sangue na visita de 2004/2005, mais 1016 sorteados aleatoriamente de finais 2, 8, 7, 3 do número original da coorte. Os finais dois e oito foram sorteados em outro estudo da coorte para dosagens imunológicas, e repetidos neste estudo para manter uma amostra de acompanhamento igual, foram sorteados mais dois números, sete e três, até que se completassem os 1016 necessários para completar a amostra total de 1400. Os números dos finais sorteados

aleatoriamente não implicam em nenhum tipo de viés de seleção, pois todos os nascimentos foram numerados consecutivamente.

Crítérios de inclusão: Todos os nascidos em 1982 em Pelotas, de mães residentes na área urbana à época, identificados na visita de 2004-2005.

Cálculo do tamanho de amostra: Para a exposição baixo peso ao nascer, com prevalência 10%, uma amostra de 1400 para classificar SM teria poder 78%. Outras simulações com prevalências de 10 e 15% de SM e com RO de 1,5 e 2,0 estão no quadro abaixo.

Tabela 3 Cálculo do poder estatístico para detectar razões de odds de 1,5 e 2,0 na amostra proposta

Tamanho da amostra no Grupo 1	Tamanho da amostra no Grupo 2	Proporção no G1	Proporção no G2	RO	Alfa	Poder
200	1200	0,24	0,14	2,0	0,05	94%
200	1200	0,20	0,14	1,5	0,05	55%
200	1200	0,17	0,09	2,0	0,05	86%
200	1200	0,14	0,09	1,5	0,05	44%

Desfecho: Síndrome Metabólica pelos critérios do NCEP-ATP III

Definição das exposições:

Observação: as datas no final da descrição de cada variável referem-se ao ano do acompanhamento em que a mesma foi coletada.

- **Altura e peso da mãe:** altura em centímetros e peso em quilogramas (1982).
- **Escolaridade materna:** em anos de escolaridade (1982).

- **Fumo materno:** se a mãe fumou durante a gestação (1982).
- **Cor da pele:** branca, preta ou negra, mulata, amarela ou índia, classificado pelo entrevistado (2004/2005).
- **Sexo:** masculino ou feminino, pela observação do entrevistador (2004/2005).
- **Peso ao nascer:** peso em gramas (1982).
- **Retardo de crescimento intra-uterino:** peso ao nascer abaixo do percentil 10 para idade gestacional e sexo da população de referência de Willians(1982).
- **Escore z de peso/idade:** escores z de peso para idade, tendo a população americana como referência (NCHS) (1984 e 1986).
- **Recuperação ponderal acelerada (catch-up):** mudança no escore z de peso para idade maior de 0,67 entre 0 e 2 anos e entre 2-4 anos (1982, 1984,1986).
- **Alimentação atual:** padrão de consumo de alimentos, a partir das informações alimentares detalhadas do questionário (2004/2005).
- **Atividade física atual:** escore de atividade física em minutos no deslocamento, lazer, doméstico ou trabalho (2004/2005).
- **Peso:** (em kg) obtido pela pesagem em balanças portáteis; o peso das roupas foi subtraído (2004/2005).
- **Altura:** (em m) obtida utilizando-se antropômetro de alumínio padronizado, com o indivíduo com a cabeça no plano de Frankfurt (1997, 1998, 2004/2005).
- **IMC: índice de massa corporal:** calculado dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (1997 e 1998, 2004/2005).

- **Circunferência abdominal:** medida em pé, com os braços relaxados ao lado do corpo e os pés juntos, a fita é colocada no plano horizontal ao nível da cintura natural, parte mais estreita do tronco, entre a última costela e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal, sem comprimir a pele, registrada com precisão de 0,1 cm.
- **Fumo:** se atualmente fuma, já fumou ou nunca fumou (2004/2005).
- **Pressão arterial:** Foram realizadas duas medidas, no início e no final da entrevista, com esfigmomanômetro de pulso, digital (2004/2005).
- **Variáveis socioeconômicas:** renda familiar, em reais, em categorias, ao nascimento e atual (1982, 2004/2005). Classe social (ABIPEME) atual.
- **Origem étnica:** alemã, italiana, libanesa ou árabe, portuguesa, espanhola, africana, oriental (japonesa/chinesa), brasileira, perguntado ao observado sobre a origem de seus pais (2004/2005).

Instrumentos:

Todos os instrumentos abaixo foram os utilizados na visita de 2004-2005. A calibragem foi realizada uma vez por semana pela equipe de supervisão do trabalho de campo.

- Foram utilizados dois questionários pré-codificados com um manual de instruções: um questionário geral composto por 373 perguntas, incluindo questões sobre saúde, hábitos e opiniões, além de informações demográficas e socioeconômicas, aplicado pelas entrevistadoras e outro confidencial, auto-aplicado composto por 37 perguntas para os homens e 38 perguntas para as mulheres incluindo questões sobre relacionamento familiar, consumo de álcool e drogas e comportamento sexual.

- Balança: Seca UNICEF, precisão 100g, até 150 kg; Uma tabela com peso de roupas foi utilizada pelos entrevistadores e pelo coordenador do estudo para posterior subtração do peso do entrevistado.
- Esfigmomanômetro: Omron modelo HEM 629, digital;
- Fita métrica Cardiomed, fina, inextensível marca Mabbis;
- Antropômetro de alumínio;
- Espirômetro: EasyOne Diagnostic Spirometer;
- Glicosímetro: Advantage Roche diagnostics

Seleção e treinamento dos entrevistadores: No anexo resumido do relatório de trabalho de campo, item 2, é descrita a seleção e treinamentos realizados na visita de 2004-2005.

10. COLETA DOS DADOS

Amostragem do estudo perinatal em 1982

O estudo de coorte de 1982 de Pelotas começou como um estudo de saúde perinatal, que incluiu todos os 6.011 nascidos nas três maternidades da cidade naquele ano. Os 5.914 nascidos vivos cujas mães residiam no perímetro urbano de Pelotas constituíram a coorte original. Eles foram pesados e as mães entrevistadas, ainda no hospital, fornecendo informações sobre características demográficas, biológicas, socioeconômicas, comportamentais e reprodutivas, além de informações sobre a gestação.

Amostragem dos acompanhamentos de 1984 e 1986

No seguimento de 1984, realizado entre janeiro e abril, quando as crianças tinham em média 19,4 meses (12 a 29 meses) e no seguimento de 1986, realizado entre dezembro

de 1985 e maio de 1986 quando eles tinham em média de 43,1 meses (35 a 53 meses) procurou-se localizar toda a coorte, através de censo realizado em toda a área urbana da cidade.

A mãe ou quem cuidava da criança respondia um questionário padrão que permitia colher informações sobre condições de gestação da mãe, número de irmãos, condições da habitação, acesso à serviços de saúde, tempo de amamentação, introdução de outros alimentos e morbidades. As crianças foram pesadas com balanças portáteis e medidas com estadiômetros.

Amostragem do acompanhamento de 1997

Em 1997, foi sorteada uma amostra sistemática de 70 dos 265 setores censitários da cidade e todos os domicílios localizados nestes setores foram visitados. Foram identificados 1076 adolescentes pertencentes à coorte, sendo que 749 deles tinham informações em todos os acompanhamentos. Os adolescentes e suas mães ou responsáveis foram entrevistados; eles foram medidos, pesados e foi verificada a pressão arterial. Desta amostra resultaram estudos estabelecendo uma relação do baixo peso ao nascer e ganho de peso precoce e tardio com níveis tensionais sistólicos elevados aos 15 anos de idade, além de um estudo sobre Saúde Oral, e outro sobre sobrepeso e obesidade.

Amostragem do acompanhamento de 2000

De janeiro a abril de 2000, os homens nascidos em 1982 eram legalmente obrigados a se alistar no Exército e uma pessoa da equipe de pesquisadores foi instalada no escritório de alistamento para localizar todos os participantes da coorte. Dos 3037 homens nascidos vivos, presumia-se que 2890 estivessem vivos; 2047 foram identificados quando do

alistamento e ligados aos seus dados da coorte. Na data do exame de apresentação ao Exército, 198 não compareceram, mas foram contatados por carta e telefonemas e visitas domiciliares.

Eles foram pesados em balança que permitia avaliar bioimpedância, medida a altura sentada e de pé, pregas cutâneas, pressão arterial e responderam questionário padrão e um confidencial, além de coletarem sangue para dosagem de colesterol e hemoglobina glicosilada em uma sub-amostra. Dos homens que faziam parte da coorte, 843 presumidamente vivos não se alistaram; 216 foram localizados por seu endereço anterior, sendo 179 examinados, 27 recusaram e 10 tinham deficiência física ou mental severa.

Amostragem do acompanhamento de 2001:

Em 2001, para proporcionar que as mulheres também fossem vistas nesta faixa etária, foi repetida mesma estratégia de busca de 1997, com os mesmos 70 setores censitários sorteados, sendo contatados todos os adolescentes vivendo nos domicílios destas áreas. Foram localizados 1.031 homens e mulheres (69%) dos quais 794 tinham sido incluídos no acompanhamento de 1997. Também foram incluídas 250 pessoas que tinham sido entrevistadas no acompanhamento de 1997, mas que tinham mudado para outras áreas da cidade e foram localizadas nos seus novos endereços. Os homens vistos no quartel responderam a um pequeno questionário, com questões que não tinham sido coletadas e as mulheres e 21 homens que não tinham sido vistos no quartel responderam a uma versão mais longa, bem como um questionário confidencial auto-aplicado idêntico ao usado aos jovens que se alistaram.

Elas também foram pesadas e medidas sua altura e pressão arterial. Nesta visita também foram entrevistadas 1019 mães. Este questionário forneceu um grande número de dados para o Estudo Etnográfico, bem como gerou um estudo caso controle sobre gravidez na adolescência e estudos inter-geracionais, com os filhos dos nascidos em 1982, além de identificação de fatores de risco para doenças crônicas aos 18anos e sua relação com determinantes precoces.

Amostragem do acompanhamento de 2004:

Entre agosto de 2004 e fevereiro de 2005 foi realizado um novo censo na cidade para localizar integrantes da coorte original. Além do censo, foram utilizados endereços anteriores e lista de inscrição em vestibulares realizados em duas universidades de Pelotas nos anos de 2000 a 2002. Dos 5133 localizados desta forma (86,8% da coorte original), foram entrevistados 4297(77,4% de acompanhamento se incluirmos os 282 óbitos). Destes, 3832 coletaram uma amostra de sangue para formação de um banco de DNA além de 82 amostras de sangue da polpa digital em papel filtro (71% da coorte original e 91,1% dos entrevistados). Além disso, o soro também foi armazenado para dosagens posteriores.

Foram sorteados 1016 nomes para as análises de colesterol HDL e triglicérides necessárias para este estudo, pelo número de registro na coorte, de finais 2, 7, 8, 3 consecutivos até atingir o número desejado. Dos 694 nascidos de baixo peso, foram identificados 517, sendo que 384 foram entrevistados e aceitaram retirar sangue As análises dos lipídeos serão realizadas em laboratório comercial.

Os entrevistados responderam um questionário padronizado, e foram realizadas medidas de pressão arterial, glicemia capilar, peso, altura, circunferência abdominal e espirometria.

Todos os que coletaram sangue terão dosado proteína C reativa, no Laboratório 7 de Biologia Molecular do CENBIOT/UFPEL pela professora Izabel Oliveira, dentro de outro projeto de doutorado.

Uma sub-amostra aleatória de 200 pessoas, dos que coletaram o sangue será revisitada no ano de 2006 para coleta de sangue em jejum, onde dosaremos colesterol HDL, triglicérides, glicemia e insulina para cálculo de HOMA, um índice de sensibilidade à insulina, baseado na quantidade de insulina necessária para manter a glicemia de jejum dentro do normal⁷⁰. Este exame servirá como padrão-ouro para as dosagens anteriormente realizadas de triglicérides e HDL-colesterol, que foram ao acaso. Esta sub-amostra será realizada se for aprovado projeto de financiamento solicitado à FAPERGS.

11.CONTROLE DE QUALIDADE

Cerca de 10% dos entrevistados em 2004-2005 recebeu uma segunda visita ou telefonema com aplicação de questionário reduzido (Anexo 7 do Relatório de Trabalho de Campo - online). No momento de coleta de sangue, um check-list sobre a realização das medidas antropométricas, pressão arterial, espirometria e preenchimento do confidencial no momento da entrevista foi aplicado (Anexo 8 do Relatório de Trabalho de Campo online).

12.PROCESSAMENTO DE DADOS:

Para os dados coletados nesta última visita, foram criados dois bancos: um do questionário geral, outro do confidencial, ambos por dupla digitação por dois digitadores independentes em Epi-Info. Os dados foram comparados pelos programas “validate” do Epi-Info 6.0.

Nos casos de inconsistências entre as duas digitações, uma folha de erros era impressa para os digitadores e os mesmos conferiam nos questionários originais as respostas corretas. As dúvidas eram repassadas ao supervisor de digitação. Depois da finalização da digitação e validações, os dados foram transferidos para os pacotes estatísticos Stata 8.0 e SPSS 11.5, para a realização da limpeza dos dados e posterior análise.

13.ANÁLISE DOS DADOS:

Nos artigos 1 e 3 será utilizada a regressão de Poisson com ajuste robusto da variância, para estimar o risco relativo, conforme modelo hierárquico de análise na página 41.

Plano de Análise

Artigo 1 – Prevalência de síndrome metabólica e distribuição de acordo com variáveis demográficas, socioeconômicas e de comportamentos em saúde na coorte de 1982 em Pelotas.

População estudada: 384 PIG com acompanhamentos em 82, 84, 86 e 2004, além de 1016 entrevistados, sorteados aleatoriamente dos que forneceram sangue, de finais consecutivos 2, 8, 7, 3, do número de registro inicial da coorte.

Desfecho: Síndrome Metabólica, sim ou não, pelos critérios do NCEP-ATP III.

Variáveis explanatórias: Sexo, raça/cor/etnia, classe social, escolaridade, renda familiar, dieta, IMC, atividade física, álcool e fumo.

Artigo 2:- Síndrome Metabólica e Peso ao Nascer- Artigo de Revisão.

Será realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Medline e Lilacs com o objetivo de reunir o que há publicado sobre crescimento rápido e ocorrência de SM. Serão considerados para a revisão os artigos encontrados que versarem sobrepeso ao nascer, retardo de crescimento intra-uterino, baixo peso ao nascer, crescimento acelerado, com desfecho sendo síndrome metabólica.

Artigo 3:- Síndrome metabólica, condições de nascimento e amamentação na coorte de 1982 em Pelotas, RS, Brasil.

População estudada: Todos os 384 PIG com acompanhamentos em 82, 84, 86 e 2004, além de 1016 entrevistados, sorteados aleatoriamente dos que forneceram sangue, de finais consecutivos 2, 8, 7, 3, do número de registro inicial da coorte.

Desfecho: Síndrome Metabólica, sim ou não, pelos critérios do NCEP-ATP III.

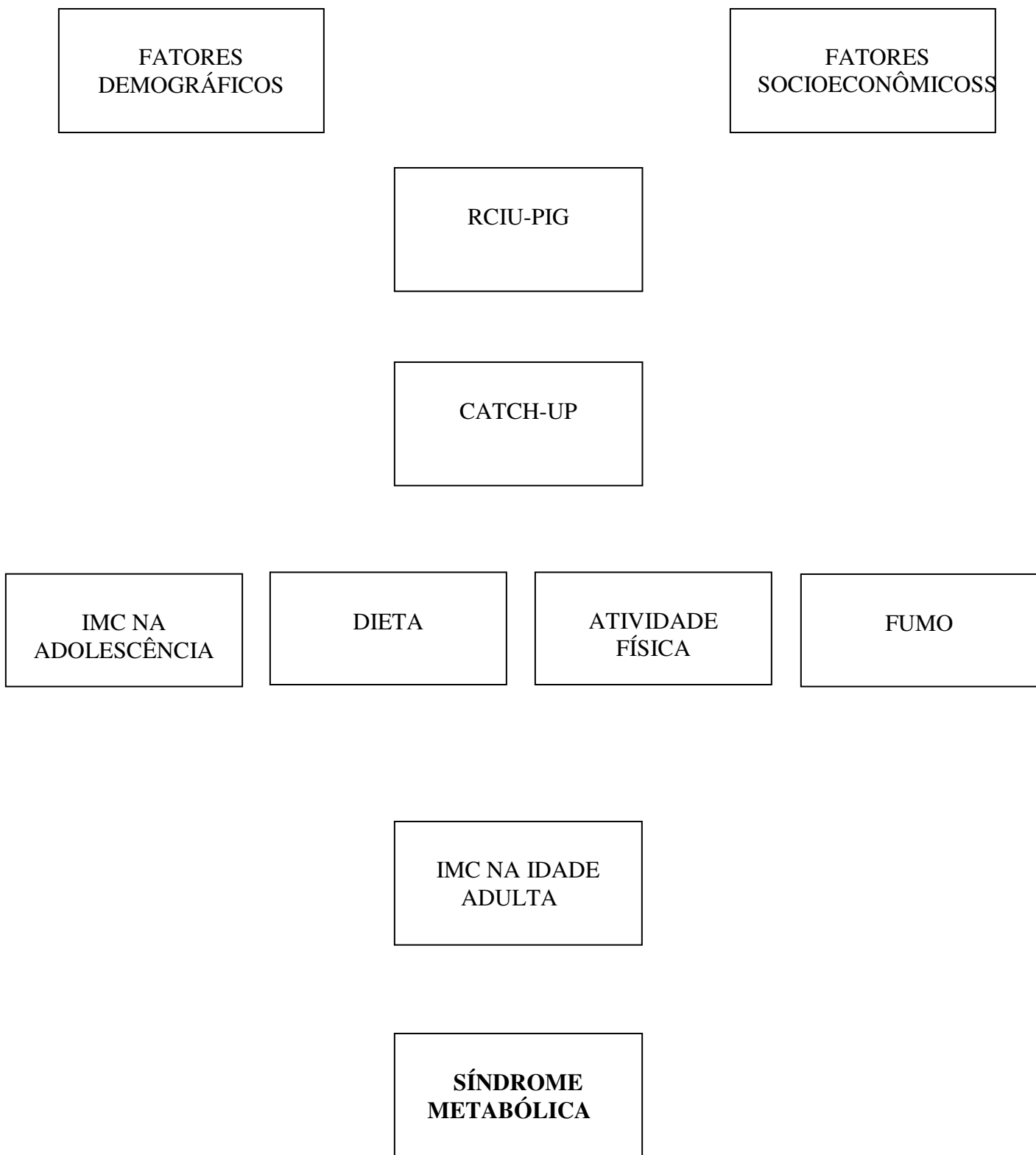
Variáveis explanatórias: Peso ao nascer, IMC materno pré-gestacional ganho de peso materno, amamentação.

Fatores de confusão: idade, altura e peso da mãe, renda familiar ao nascimento, escolaridade materna, idade gestacional e fumo materno na gravidez para a variável retardo de crescimento intra-uterino

A análise seguirá o modelo hierárquico de causalidade anteriormente descrito. Os dados serão ponderados para equilibrar a amostra em função da sobre-representação dos nascidos com retardo de crescimento intra-uterino.

Este artigo teve seus objetivos modificados do projeto original. As análises do efeito do crescimento pós-natal sobre a ocorrência de SM não foram incluídas, pois o artigo ficava muito extenso, optando-se por escrever um outro artigo sobre o efeito de crescimento pós-natal no risco de síndrome metabólica, posteriormente.

MODELO DE ANÁLISE



14.ASPECTOS ÉTICOS:

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina/UFPEL. Foi obtido consentimento informado por escrito dos participantes tanto da entrevista quanto das coletas de sangue. Os modelos estão nos Anexos.

15.ORÇAMENTO:

Este é um subprojeto do de Número 40601087 da PRPPG, do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas: “Transição Nutricional e de Saúde em 2 coortes brasileiras (1982-1992).-Impacto de variáveis socioeconômicas, comportamentais e biológicas, ao longo da vida”, financiado pela Wellcome, que cobriu todos os custos da coleta de dados e de amostras de sangue, análises do colesterol e triglicérides, glicemia e PCR realizados no acompanhamento de 2004-2005. Foi solicitado um financiamento para a FAPERGS para as dosagens de glicemia, insulina, colesterol e triglicérides em jejum.

As visitas dos anos 1982, 1984 e 1986 tiveram vários organismos e agências financiadoras.

16. CRONOGRAMA:

	INÍCIO	TÉRMINO
Censo cidade/outras estratégias	Agosto 2004	Agosto 2005
Entrevistas	Outubro 2004	Agosto 2005
Coleta de Material	Outubro 2004	Setembro 2005
Coleta das sub-amostras	2006	2006
Análises laboratoriais	Mai 2006	Setembro 2006
Revisão Bibliográfica	Março 2005	Março 2006

17. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados serão divulgados sob forma de três artigos, citados no começo do projeto, sendo que um deles pelo menos em revista de circulação internacional.

Os achados sobre a prevalência de síndrome metabólica e seus fatores de risco serão apresentados em Congressos Científicos Nacionais das áreas de Endocrinologia, Diabetologia e Epidemiologia.

Todos os resultados alterados dos exames laboratoriais serão comunicados aos participantes do estudo, que serão convidados a realizar novos exames no ambulatório de

Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFPEL, ou encaminhados ao médico de sua preferência, com os resultados por escrito.

Os resultados da prevalência de SM e dos fatores de risco contemporâneos foram apresentados em alguns eventos científicos:

- Prevalência de Síndrome Metabólica na coorte de 1982 de Pelotas, na sessão de pôsteres, do XII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica agosto de 2007, São Paulo.
- Fatores contemporâneos associados à prevalência de Síndrome Metabólica na coorte de 1982 de Pelotas, na sessão de pôsteres, do XII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica agosto de 2007, São Paulo.
- Síndrome Metabólica na coorte de 1982 de Pelotas, na sessão de pôsteres do V Encontro de Endocrinologia Feminina, abril de 2008, Porto Alegre, tendo recebido “Menção Honrosa”.
- Características Reprodutivas e Síndrome Metabólica nas mulheres da coorte de 1982 de Pelotas, na sessão de pôsteres do V Encontro de Endocrinologia Feminina, abril de 2008, Porto Alegre.
- Metabolic Syndrome in a 23 Years Old Birth Cohort in Brazil, foi selecionado para publicação no 68th ADA Scientific Sessions Abstract Book, suplemento de junho de 2008 do jornal *Diabetes*, San Francisco.
- Birth weight and metabolic syndrome as adults: results from the 1982 Pelotas Birth Cohort, será apresentado em sessão oral, no Congresso Mundial de Epidemiologia, em setembro de 2008, Porto Alegre.

- Metabolic syndrome at a 23years old birth cohort in Brazil, será apresentado em sessão de pôster no Congresso Mundial de Epidemiologia, em setembro de 2008.
- Será enviado o resumo da página 115 dos anexos para os jornais de Pelotas

18.REFERÊNCIAS

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.
2. Kim MHK, M K; Choi, B Y; Shin, Y J. Educational disparities in the metabolic syndrome in a rapidly changing society--the case of South Korea. *Int J Epidemiol*. 2005 Dec;34(6):1266-73.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
4. Alvarez MM, Vieira AC, Moura AS, da Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: Association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr 16.
5. da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):716-8.
6. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Aug;157(8):821-7.
7. Pousada JM, Britto MM, Cruz T, Lima Mde L, Lessa I, Lemaire DC, et al. The metabolic syndrome in Spanish migrants to Brazil: unexpected results. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr;72(1):75-80.
8. Crepaldi G. Origin and development of the metabolic syndrome. *MSerrano Rios; JF Caro; RCarraro; JA Gutiérrez Fuentes*. 2005;Cap.1:6-12.
9. Avogaro PC, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acto Diabetol Lat*: . 1967;4:36-41.
10. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*. 1967 Nov;46(11):1756-67.

11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
12. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989 Jul;149(7):1514-20.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
14. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
15. Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Apr;84 Suppl 1:1-28.
16. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
18. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1769-78.
19. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):427-36.
20. Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jul;69(1):63-77.
21. Das UN. Pathobiology of metabolic syndrome X in obese and non-obese South Asian Indians: further discussion and some suggestions. *Nutrition*. 2003 Jun;19(6):560-2.
22. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005 Sep;21(9):969-76.

23. Cleland SJ, Sattar N. Impact of ethnicity on metabolic disturbance, vascular dysfunction and atherothrombotic cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Sep;7(5):463-70.
24. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2002 Nov 1;156(9):871-81.
25. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003 Jun;29(3):226-34.
26. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Bmj.* 1991 Oct 26;303(6809):1019-22.
27. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Bmj.* 1990 Aug 4;301(6746):259-62.
28. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):278-84.
29. Ibanez L, Potau N, De Zegher F. Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Paediatr Suppl.* 1999 Dec;88(433):73-7.
30. Wilcox AJ. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *Int J Epidemiol.* 2001 Dec;30(6):1233-41.
31. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Jun;23(6):656-9.
32. Dwyer T, Blizzard L, Venn A, Stankovich JM, Ponsonby AL, Morley R. Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger associations with current body fatness than with infant size or growth. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Oct;26(10):1301-9.
33. Cole TJ. Modeling postnatal exposures and their interactions with birth size. *J Nutr.* 2004 Jan;134(1):201-4.
34. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *Bmj.* 1999 Feb 13;318(7181):427-31.
35. Horta BL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescence. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Mar;57(3):226-30.
36. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Oct;27(10):1274-82.

37. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *Bmj*. 2005 Oct 22;331(7522):929.
38. Jeffery A, Voss L, Metcalf B, Wilkin T. Causes of insulin resistance in childhood. *Nurs Stand*. 2002 May 15-21;16(35):33-7.
39. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr Rev*. 1997 Oct;18(5):646-61.
40. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol*. 2003 Feb 15;547(Pt 1):5-10.
41. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3468-72.
42. Soto INM, G. V. Fetal growth restriction and insulin resistance. New findings and review of the literature. *Rev Med Chil*. 2005 Jan;133(1):97-104.
43. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002 Mar;45(3):342-8.
44. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):254-9.
45. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Low birth weight and longitudinal trends of cardiovascular risk factor variables from childhood to adolescence: the bogalusa heart study. *BMC Pediatr*. 2004 Nov 3;4(1):22.
46. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*. 2005 May;48(5):849-55.
47. Ezzahir N, Alberti C, Deghmoun S, Zaccaria I, Czernichow P, Levy-Marchal C, et al. Time course of catch-up in adiposity influences adult anthropometry in individuals who were born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2005 Aug;58(2):243-7.
48. Pearce MS, Unwin NC, Parker L, Alberti KG. Life course determinants of insulin secretion and sensitivity at age 50 years: the Newcastle thousand families study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006 Mar-Apr;22(2):118-25.
49. Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia*. 1997 Nov;40(11):1341-9.

50. Hidvegi T, Hetyesi K, Biro L, Jermendy G. Education level and clustering of clinical characteristics of metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Nov;24(11):2013-5.
51. Rosmond R, Bjorntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes Res*. 2000 Sep;8(6):445-50.
52. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
53. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):537-44.
54. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
55. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1612-8.
56. Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obes Rev*. 2005 Nov;6(4):283-96.
57. Haag M, Dippenaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit*. 2005 Dec;11(12):RA359-67.
58. Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1779-85.
59. Park HS, Oh SW, Cho SI, Choi WH, Kim YS. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults. *Int J Epidemiol*. 2004 Apr;33(2):328-36.
60. Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andren C, Rosander U, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 15;154(12):1150-9.
61. Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan;83(1):124-31.
62. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004 Feb;27(2):538-46.

63. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):862-9.
64. Ministério da Saúde. DATASUS. 2006 [updated 2006; cited 2006 05/16/2006]; Available from: tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2002/c04.def.
65. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1210-4.
66. Harpham T, Huttly S, Wilson I, DeWet T. Linking public issues with private troubles: panel studies in developing countries. *J Int Dev*. 2003;15:353-63.
67. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982 May;59(5):624-32.
68. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601.
69. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*. 1999 May 22;353(9166):1789-92.
70. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 May;72(2):219-20.

ARTIGOS

ARTIGO 1: Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary socioeconomic status and life style.

Submetido para publicação no Journal of Clinical Epidemiology

Vera Maria Freitas da Silveira^{1,2}

Bernardo L Horta¹

Denise P Gigante¹

Mario Renato Azevedo Junior¹

Post-Graduate Programme in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, CP 464,
96001-970, Pelotas, RS, Brazil

Department of Clinical Medicine – Universidade Federal de Pelotas

ABSTRACT

Objectives: Describe the prevalence of metabolic syndrome, according to NCEP-ATP III and IDF criteria, and its association with contemporary lifestyle factors.

Methods: In 2004, 4297 subjects of 1982 Pelotas Birth Cohort were evaluated, and metabolic syndrome was assessed in a subsample of 1309, comprising all small-for-gestational age subjects and a random sample of the remaining.

Results: Prevalence of metabolic syndrome (MS) was 7.8% and 12.9% by NCEP-ATPIII and IDF respectively. None of the behavioral variables (smoking, alcohol intake, and physical activity) were associated with MS, with the exception of a RR 1.76 (95% CI 1.02-3.03) of MS according to IDF in men with a high fat consume. In the multivariate analysis, BMI was associated with MS among men – overweight [RR: 3.70 (95%CI 1.30-5.62)], and obese subjects [RR: 11.81 (95% CI 6.31-22.11)]. In women, family income and schooling were inversely associated with prevalence of MS, overweight showed a RR of 4.10 (95% CI 1.20-4.03) and obesity of 23.9 (95%CI 9.22-62.00) after adjustment for family income and physical activity.

Conclusion: Metabolic syndrome was more prevalent among men, and obesity was the main risk factor. Was obesity eliminated, MS would be reduced by 49.0% and 38.0% according to NCEP-ATPIII and IDF respectively.

Keywords: metabolic syndrome; risk factors, birth cohort

Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of socioeconomics and some contemporary habits.

INTRODUCTION:

The Metabolic Syndrome (MS) is characterized by the presence of a set of cardiovascular risk factors related to resistance to insulin. Prevalence of MS increases with age, and is greater in populations with high prevalence of obesity, such as that of the United States, where about 25% of adults have MS, ranging from 7% at age 20 to 44% at age 70 years [12]. In Chile, prevalence of MS in young adults aged 22-28 years, according to NCEP-ATPIII criteria, was 8.5% among women and 5.8% among men [8]. In recent years, with the increase in prevalence of obesity, MS began to be reported also among children and adolescents.

In Brazil, a study of 12 to 18-year-old girls from public schools in Niteroi, Rio de Janeiro State, based on NCEP-ATPIII criteria detected 3.2% prevalence of MS, increasing to 21.4% (95%CI 9.86-33.00) among obese subjects [4]. In the Ribeirão Preto cohort, which used the same criteria, prevalence was 10.7% among men and 4.8% among women aged 23-25 years [6].

The pathogenesis of metabolic syndrome is multifactorial, major risk factors being insulin resistance and obesity. Physical inactivity, advanced age, hormonal changes, and genetic alterations are known to exacerbate prevalence, but the role of each of these factors may vary according to ethnicity [12].

Contemporary risk factors play an important role in the development of metabolic syndrome [28], including obesity [27], high consumption of fat [18] and carbohydrates

[27], physical inactivity [15, 21], and smoking [35]. On the other hand, alcohol consumption [11, 17] and diets rich in whole-grains and fiber [36, 30] have been associated to lower risk.

Prevalence of MS is higher among low socioeconomic subjects [7, 20, 29, 27], and this association is mediated by class differences in diet, physical activity, obesity, and smoking, in addition to the greater deposition of abdominal fat related to high emotional stress 29.

The aim of the present study was to measure the prevalence of MS according to NCEP-ATPIII and IDF criteria in a sample of 1982 Pelotas birth cohort at age 22-23 years, and to evaluate its association with selected contemporary risk factors.

MATERIALS AND METHODS:

In 1982, all children born in hospitals in the city of Pelotas, Southern Brazil, and whose family lived in the urban area of the city were examined, and mothers were interviewed. In 1984 and 1986, a census was carried out in the city and children belonging to the cohort were examined and their mothers interviewed. Between August 2004 and August 2005, another census was carried out in the city in order to locate members of the initial cohort. In addition to the census, other tracing strategies were also employed [34]. Following the interview, individuals were invited to donate blood, which was collected at an outpost set by the research team. Subjects that did not show up for collection were visited at home. At the time of collection, blood glucose was measured from fingertip blood using an Accu-Check Advantage (Roche) portable blood glucose meter. Information on the time of the last meal and of the glucose measurement was noted, and time since last meal was calculated. Serum samples were stored at -80 °C.

Weight was measured using portable scales (Seca UNICEF) with 100 g precision. Weight of clothing was subtracted from the obtained value based on a table of weights of clothing items. Height was assessed using a standardized aluminum anthropometer, with the subject's head in the Frankfurt plan [2].

Abdominal circumference was measured with the subject standing, arms relaxed alongside the body, and the tape measure placed at the level of the natural waist, at the narrowest part of the trunk, between the lowest rib and the iliac crest, at the end of a normal expiration, and without compressing the skin. Measurements were taken using a thin inextensible measure tape, with 0.1 cm precision.

Arterial pressure was measured twice, at the beginning and end of the interview, using a digital wrist sphygmomanometer (Omron HEM 629). In the present analyses we use the mean value of these two measurements.

Triglyceride dosages were carried out using the Trinder enzymatic method. HDL-cholesterol was measured using the ultrasensitive direct method, in a Selectra 2 (Merck) apparatus.

The following criteria were used to define metabolic syndrome:

- NCEP-ATP III (Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III [1]), defined by the presence of at least three of the following factors: abdominal circumference > 102 cm for men and > 88 cm for women; triglycerides \geq 150 mg/dL; arterial pressure \geq 130/85 mmHg; HDL-cholesterol < 40 mg/dL for men and < 50 mg/dL for women; fasting blood glucose \geq 110 mg/dL (> 100 mg/dL may be used).

- International Diabetes Federation (IDF): abdominal circumference ≥ 94 cm for men and ≥ 80 cm for women, in addition to two of the following: triglycerides ≥ 150 mg/dL or under treatment; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or under treatment; HDL-cholesterol < 40 mg/dL for men < 50 mg/dL for women or under treatment, fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL, or glucose intolerance or diabetes [3].

The following current risk factors were evaluated:

- Obesity: defined as body mass index ≥ 30 kg/m².
- Overweight: defined as body mass index ≥ 25 kg/m².
- Current diet: Block score was used for assessing the consumption of fiber and fat [33].
- Physical activity: evaluated using the IPAQ [10] questionnaire, which measures physical activity in minutes for purposes of transportation, leisure, at home, or at work. Subjects with scores < 150 min/week were considered as sedentary.
- Socioeconomic level: evaluated based on family income in minimum wages, and schooling, in number of completed years of study.
- Smoking: subjects reported current smoking, having ever smoked, or having never smoked.
- Alcohol consumption: reported as number of doses of alcoholic beverages a day.
- Skin color (self-reported); other skin colors than white or black were mixed as not white, as the number of subjects were too small (N=54).

This article is part of a study to evaluate the long term consequence of intrauterine malnutrition, all small for gestational age subjects (SGA) (n=384) were included in the analyses, as well as a random sample of 1016 subjects born with adequate weight for gestational age. Only those subjects who were followed-up at 2 and 4 years old and donated blood in 2004 were eligible to be included in the analyses.

Data analysis was carried out using Stata 9.0 software. Comparisons were made using the chi-squared test, and linear regression was used to explore the relationship between the components of MS and major exposures. Multivariate analysis was done using Poisson regression with robust variance adjustment to estimate relative risk according to a hierarchical model in which socioeconomic and demographic factors determine birth weight, and diet, alcohol intake, smoking, and physical activity interfere with current BMI and in the outcome metabolic syndrome. Data were included in the model backwards, with variables in the same level being included simultaneously. Variables with $p \leq 0.20$ were maintained in the model. Fasting time was not associated with the occurrence of metabolic syndrome, and therefore estimates were not controlled for time of fasting. All analyses were weighted to account for the overrepresentation of SGA subjects. The analyses were stratified according to sex to better represent the modification of effects of risk factors.

The study protocol was approved by the Federal University of Pelotas Research Ethics Committee; all subjects provided written consent for the interview and for blood collection and analysis.

RESULTS:

In 2004-5, we interviewed 4297 subjects (77, 4% follow-up, including the 282 registered deaths). Of the interviewed subjects, 3832 provided a blood sample (71% of the

original cohort, and 91 % of interviewed subjects). We excluded from the study 35 women who were pregnant at the time of the interview.

Prevalence of metabolic syndrome was 7.8% (N = 101) according to NCEP-ATPIII and 12.9% (N = 165) according to IDF.

Table 1 shows the characteristics of the studied sample, stratified by sex. Approximately 74% of the sample was composed of white subjects; 60% had between 8 and 11 years of schooling; roughly one-third of families had income between one and three minimum wages (MW), and 34% between 3.1 and 6.0 MW. Prevalence of smoking was 27.0%; low fiber intake was reported by 68.4% of subjects, while high fat intake was reported by 64.6%, the latter being greater among men. Consumption of more than one dose of alcohol per day was reported by 23% of the sample (10% of women and 35% of men). Sixty-three percent of subjects were considered as sedentary during leisure time. Prevalence of obesity was 9%, and of overweight, 20%.

Table 2 compares the sample evaluated in 2004-5 to the original cohort. Subjects in the extreme income groups were less likely to be traced, without other significant differences, as previously described in other follow-ups of this same cohort [34]. Tables 3 and 4 show the distribution of MS and its components, as defined by the NCEP-ATP III and IDF criteria, respectively, according to sex, skin color, obesity, and family income. MS was more prevalent among men and obese subjects according to both diagnostic criteria and more prevalent in the lowest income tercile. As to MS components, women showed significantly greater prevalence of abdominal fat, and of altered cholesterol. Men showed significantly greater prevalence of high blood glucose, triglycerides, and arterial pressure. There was no significant difference in distribution of MS components according to skin color, with the exception of abdominal circumference, more prevalent in non-white only for

IDF criteria. Regarding family income, only HDL cholesterol and abdominal circumference were more frequent among the lower tercile. Finally, with respect to obesity, all components of MS were significantly more frequent among obese subjects.

Because there was an interaction between income and sex ($p = 0.002$), we stratified the analyses according to sex. Table 5 presents crude and adjusted relative risks for MS based on the NCEP-ATP III criteria, stratified by sex. In crude analysis, males had a RR of 1.61 (95%CI 1.01-2.56) compared to females according to NCEP-ATP III, and 1.50 (95%CI 1.07-2.12) according to IDF. Among males, skin color, income, and schooling were not associated with MS. Family income reached the significant threshold for being considered as a confounder, and was maintained in the model. None of the behavioral variables (smoking, alcohol intake, diet, and physical activity) was associated with MS ($p > 0.05$), both in crude and adjusted analyses. BMI was the only factor associated with MS among men – overweight subjects with a RR of 2.70 (95%CI 1.30-5.62), and obese subjects with a RR of 11.81 (95%CI 6.31-22.11) when compared to subjects with normal BMI after confounder control.

In women, family income and schooling were inversely associated with prevalence of MS. Smoking, fiber, fat and alcohol intake, and physical activity were not significantly associated with MS. In the last level, overweight showed a RR of 4.10 ($p = 0.025$) and obesity, of 23.90 ($p < 0.001$) after adjustment for family income and leisure time physical activity.

The model using as an outcome MS as defined by the IDF classification showed no appreciable differences, with the exception of men with high consumption of fat, who had a RR of 1.76 (95%CI 1.02-3.03; $p=0.04$).

Among women, higher income remained as a protective factor, and none of the behavioral factors was significantly associated with MS, obesity standing alone as its single determinant.

DISCUSSION:

The high prevalence of cardiovascular risk factors among young adults is alarming, and similar results have been described in other studies [6, 16, 8]. In the present study, regardless of diagnostic criteria, MS was more prevalent among men. This is similar to what has been reported in other Latin-American studies with young adults [6,8, 14].

Bruner and coworkers, in 1997 [7], detected greater risk of MS among workers of lower socioeconomic class, irrespective of sex, and suggested that this may explain the inequities in distribution of coronary disease in England, a phenomenon also seen in other studies [22 31]. Loucks et al. [24] detected an interaction between sex and socioeconomic level in the same direction as that found in the present study, where risk of MS was higher among men of higher income, but higher among women from lower classes. Differences in prevalence of obesity according to sex and income may explain the interaction found in the present study, given that obesity is more frequent among women of lower, with no difference in men, in our sample. Indeed, after controlling for obesity the significance of interaction term was reduced ($p = 0.11$). Another possible explanation would be the higher parity found among women of lower socioeconomic level, since higher parity has been associated with greater abdominal obesity [9].

Contemporary diet, smoking, alcohol use, and physical activity were not associated with MS, contrary to what has been reported in other studies [25,23,11,14]. A possible explanation for these results is the fact that ours is a young population, who may not have been exposed to these factors for a sufficiently long time for these to have had an effect on

the components of MS. Nondifferential information bias is another potential explanation for the lack of an association, given that physical activity and diet were measured indirectly. Moreover, reverse causality may have minimized the impact of physical activity, with more obese individuals having being more physically active. On the other hand, even within a small sample in which physical activity was evaluated during adolescence (N = 227), this variable was not associated with MS, thus suggesting that reverse causality is not the most plausible explanation for this lack of association.

One of the weaknesses of the present study is that blood collection did not follow a period of prolonged fasting: on average, subjects had eaten their last meal 3.7 hours before blood collection, with a median period of 3 hours. In our sample, there was no association between duration of fasting and altered HDL but this variable was associated with blood glucose levels and triglycerides. However, the prevalence metabolic syndrome was not associated with time of fasting. Despite this being a young population, obesity was strongly associated with risk of MS. Were obesity to be eradicated, prevalence of MS would be reduced by 49% according to NCEP-ATPIII and 38% according to IDF. Countless studies have detected associations between obesity and MS [13, 26]; in the Bogalusa Heart Study, childhood obesity was the strongest predictor of MS in adult life [32], as well as the most important risk factor for cardiovascular disease [19, 5], which remains as the major cause of death worldwide, especially in developing countries.

The findings in the present study confirm the need for early intervention against obesity, so as to prevent its impact on cardiovascular risk factors. It is necessary that health workers be alerted as to the need for measuring blood pressure, BMI, and abdominal circumference, in addition to metabolic parameters, especially among the obese, at earlier ages. It will also be necessary that health workers orient patients as to leading a healthy

lifestyle, by means of adequate nutrition and physical activity. This may help delay or prevent the progression of MS to diabetes mellitus, cardiovascular disease, and other complications that can affect the survival of future generations.

Table 1 – Characteristics of a sample of the population of the 1982 Pelotas Birth Cohort, Brazil, at age 23.

Variable	Number (Percentage)	Men	Women
Sex	1359	713(52.5)	646(47.5)
Skin color			
White	1003 (73.8)	518(74.1)	485(78.3)
Nonwhite	356 (26.2)	195(25.9)	161(21.7)
Schooling*			
0-7 years	347(25.5)	212(25.5)	135(20.9)
8 -11 years	821(60.4)	420(61.0)	401(62.1)
12 years or more	191 (14.1)	81(13.5)	110(17.0)
Family income (Minimum Wages)			
0-1. 0	84(6.2)	45(5.4)	39(6.0)
1.1-3	451(33.2)	218(26.3)	233(36.1)
3.1-6	459(33.8)	240(36.1)	219(33.9)
>6	365 (26.9)	210(32.3)	155(24.0)
Smokers (%)	364 (26.8)	206(28.9)	158(24.5)
Alcohol intake*			
Zero	449(33.0)	181(24.4)	268(41.5)
Up to 1 dose/day	595(43.8)	285(41.4)	310(48.0)
>1 dose/day	315(23.2)	247(34.1)	68(10.5)
Low fiber intake (Block)	930 (68.4)	495(68.5)	435(67.3)
High fat intake (Block)*	878(67.6)	492(70.2)	81(12.5)
Physical activity during leisure time (minutes)*			
Zero	605(44.5)	189(24.2)	416(64.4)
10-140	247(18.2)	145(19.1)	102(15.8)
150 and over	507(37.3)	379(56.7)	128(19.8)
BMI (kg/m²)			
16.1-24.9	966(71.1)	499(68.4)	467(72.3)
25.0-29.9	268(19.7)	157(23.2)	111(17.2)
≥30	124 (9.1)	56(8.4)	68(10.5)
Metabolic syndrome (NCEP-ATPII)*	101 (7.8)	60(9.5)	41(5.9)
Metabolic syndrome (IDF)*	165 (12.9)	96(15.4)	69(10.2)

NCEP-ATP III-National Cholesterol Education Program III - IDF-International Diabetes Federation *p<0.05

Table 2. Comparison of selected characteristics of the 1982 Pelotas Birth Cohort at birth and in 2004-5.

Variable	Original cohort (Number)	Interviewed 2004-5 (%)	Blood collected* %
Sex		p= 0.14	p< 0.0001
Male	3037	78.2	89.2
Female	2876	76.6	93.1
Birth weight (g)		p= 0.71	p=0.10
< 2,500	534	77.9	93.7
≥ 2,500	2375	77.4	90.9
Family income (US\$)		p <0.001	p<0.001
≤ 50	1288	74.7	92.4
51-100	2789	80.8	92.2
151-300	1091	76.0	91.6
301-500	382	68.3	84.9
>500	335	74.0	82.0
Total	5913	77.4	91.1

*This percentage refers only to those interviewed in 2004-5

Table 3. Distribution of prevalence of metabolic syndrome and its components, defined based on NCEP-ATPIII, according to sex, skin color, obesity, and socioeconomic indicators in the 1982 Pelotas cohort, at age 23 years.

	Sex		Skin color		Family income (terciles)			Obesity	
	Female	Male	White	Nonwhite	1	2	3	Yes	No
Blood glucose	13.6	22.2 [‡]	18.6	16.4	19.3	14.0	20.8	25.8 [□]	17.2
HDL cholesterol	45.2*	27.4	36.4	34.3	52.3*	30.4	26.4	56.8*	33.8
Triglycerides	8.0	18.2*	14.1	10.9	13.0	10.5	16.3	39.1*	10.7
Abdominal circumference	11.9 [©]	4.8	7.5	10.4	13.0 [¥]	6.6	5.4	69.9*	1.9
Systolic Blood Pressure	14.6	34.6*	24.0	28.3	23.2	26.8	24.9	42.0 [©]	23.2
Metabolic syndrome	5.9	9.5*	7.7	8.0	10.1*	4.8	8.5	43.2*	4.1

[‡] p=0.0008 ^{*} p<0.0001 [©] p=0.0001 ^{*} p=0.04 [¥] p=0.001 [□] p=0.05

Table 4. Distribution of prevalence of metabolic syndrome and its components, defined based on IDF, according to sex, skin color, obesity, and socioeconomic indicators in the 1982 Pelotas cohort, at age 22 years.

	Sex		Skin color		Family income (terciles)			Obesity	
	Female	Male	White	Nonwhite	1	2	3	Yes	No
Blood glucose	28.9	44.7*	38.1	33.8	36.0	35.3	39.8	45.7	36.2
HDL cholesterol	45.2*	27.4	36.4	34.3	52.3*	30.4	26.4	56.8*	33.8
Triglycerides	8.0	18.2*	14.1	10.9	13.0	10.5	16.3	39.1*	10.7
Abdominal circumference	24.3*	13.2	17.1	23.2*	23.2 ^{&}	18.1	14.8	95.9*	10.6
Systolic Blood Pressure	14.6	34.6*	24.0	28.3	23.2	26.8	24.9	42.0*	23.2
Metabolic syndrome	10.2	15.4 ^{&}	12.3	14.9	17.1 [¥]	9.0	12.8	57.2*	8.3

^{*} p<0.0001 [&] p=0.02 ^{*} p=0.04 [¥] p=0.01

Table 5. Poisson regression of RR for metabolic syndrome according to NCEP-ATP III criteria; crude and adjusted for demographic, socioeconomic, and behavioral factors, stratified by sex in the 1982 Pelotas cohort at 23 years old..

Variable	Men		Women	
	Crude RR	Adjusted RR	Crude RR	Adjusted RR
Skin color	p=0.74	p=0.53 ¹	p= 0.74	p=0.39 ¹
White	1.00	1.00	1.00	1.00
Nonwhite	1.11(0.60-2.06)	1.24(0.64-2.39)	0.85(0.34-2.17)	0.67(0.27-1.66)
Family income (terciles)	p=0.12	p=0.12 ¹	p= 0.02*	p= 0.04* ¹
Lower	1.00	1.00	1.00	1.00
Middle	0.60(0.28-1.31)	0.62(0.28-1.38)	0.34(0.13-0.90)	0.36(0.14-0.93)
Upper	1.26(0.67-2.39)	1.38(0.67-2.84)	0.33(0.12-0.90)	0.39(0.13-1.23)
Schooling (years)	p= 0.60	p=0.63 ¹	p= 0.04*	p=0.40* ¹
0-7	1.00	1.00	1.00	1.00
8-11	0.80(0.43-1.50)	0.74(0.38-1.46)	0.65(0.28-1.52)	0.90(0.39-2.09)
≥12	1.14(0.49-2.63)	0.94(0.37-2.35)	0.28(0.07-1.12)	0.50(0.10-2.39)
Smoking	p= 0.52	p=0.38 ²	p= 0.40	p=0.95 ²
Zero	1.22(0.67-2.20)	1.31(0.72-2.37)	1.41(0.63-3.12)	1.03(0.45-2.38)
Alcohol intake	p=0.67*	p=0.34* ²	p=0.71	p=0.55 ²
Zero	1.00	1.00	1.00	1.00
Up to 1 dose/day	0.92(0.47-1.82)	0.83(0.42-1.61)	1.27(0.58-2.83)	1.39(0.61-3.16)
>1 dose/day	0.85(0.42-1.74)	0.69(0.33-1.45)	1.07(0.28-4.06)	1.16(0.30-4.46)
Higher fiber intake	p=0.51	p=0.49 ²	p= 0.60	p=0.85 ²
Zero	1.22(0.68-2.17)	1.22(0.69-2.16)	0.80(0.34-1.88)	0.92(0.39-2.19)
High fat intake	p = 0.11	p=0.13 ²	p= 0.14	p=0.30 ²
Zero	1.76(0.89-3.49)	1.70(0.85-3.42)	0.57(0.27-1.20)	0.68(0.33-1.42)
Physical activity in leisure time (minutes)	p= 0.73	p=0.70* ²	p= 0.11*	p=0.20* ²
Zero	0.93(0.46-1.86)	1.09(0.53-2.20)	2.77(0.77-9.96)	2.49(0.64-9.67)
10-140	1.26(0.64-2.47)	1.32(0.69-2.53)	2.64(0.59-11.73)	2.16(0.46-10.24)
150 or more	1.00	1.00	1.00	1.00
BMI (kg/m²)	p< 0.0001	p< 0.0001 ³	p< 0.0001	p< 0.001 ⁴
Normal	1.00	1.00	1.00	1.00
Overweight	2.78(1.33-5.81)	2.70(1.30-5.62)	4.48(1.28-15.68)	4.10(1.20- 14.03)
Obese	12.17(6.61-22.40)	11.81(6.31-22.11)	27.7(10.59-72.35)	23.90(9.22-62.00)

* p categorical

¹ adjusted for variables in the first level: skin color, family income, and schooling. ²Adjusted for family income and second level variables: alcohol, smoking, low fiber, high fat intake, and leisure time physical activity. ³ Adjusted for family income and high fat intake. ⁴ Adjusted for family income and physical activity in leisure time.

References:

- 1 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486-97.
- 2 Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
- 3 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
- 4 Alvarez MM, Vieira AC, Moura AS, da Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: Association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
- 5 Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329-37.
- 6 Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simoes VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(8):1041-55.
- 7 Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, et al. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997;40(11):1341-9.
- 8 Bustos P, Amigo H, Arteaga A, Acosta AM, Rona RJ. [Risk factors of cardiovascular disease among young adults]. *Rev Med Chil* 2003;131(9):973-80.
- 9 Castanheira M, Olinto MT, Gigante DP. [Socio-demographic and lifestyle factors associated with abdominal fat distribution in adults: a population-based survey in Southern Brazil]. *Cad Saude Publica* 2003;19 Suppl 1:S55-65.
- 10 Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(8):1381-95.
- 11 Djousse L, Arnett DK, Eckfeldt JH, Province MA, Singer MR, Ellison RC. Alcohol consumption and metabolic syndrome: does the type of beverage matter? *Obes Res* 2004;12(9):1375-85.
- 12 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.

- 13 Fernandez ML. The metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2007;65(6 Pt 2):S30-4.
- 14 Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69(1):63-77.
- 15 Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28(7):1769-78.
- 16 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287(3):356-9.
- 17 Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasani RS, Curtis Ellison R. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2954-9.
- 18 Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care* 2005;28(7):1779-85.
- 19 Haffner SM, DJ-P, Balkau B, et al. . Waist circumference and body mass index are both independently associated with cardiovascular disease: The International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) survey. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4 suppl A):358A. (Abstract 842-6.).
- 20 Hidvegi T, Hetyesi K, Biro L, Jermendy G. Education level and clustering of clinical characteristics of metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(11):2013-5.
- 21 Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25(9):1612-8.
- 22 Langenberg C, Kuh D, Wadsworth ME, Brunner E, Hardy R. Social circumstances and education: life course origins of social inequalities in metabolic risk in a prospective national birth cohort. *Am J Public Health* 2006;96(12):2216-21.
- 23 Lee WY, Jung CH, Park JS, Rhee EJ, Kim SW. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67(1):70-7.
- 24 Loucks EB, Magnusson KT, Cook S, Rehkopf DH, Ford ES, Berkman LF. Socioeconomic position and the metabolic syndrome in early, middle, and late life: evidence from NHANES 1999-2002. *Ann Epidemiol* 2007;17(10):782-90.

- 25 McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27(2):538-46.
- 26 Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8(11 Suppl):S283-92; quiz S293-6.
- 27 Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163(4):427-36.
- 28 Pearce MS, Unwin NC, Parker L, Alberti KG. Life course determinants of insulin secretion and sensitivity at age 50 years: the Newcastle thousand families study. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(2):118-25.
- 29 Rosmond R, Bjorntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes Res* 2000;8(6):445-50.
- 30 Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):124-31.
- 31 Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):327-34.
- 32 Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51(1):204-9.
- 33 Thompson FE. Dietary Assessment resource manual. *The journal of Nutrition* 1994;124(11S).
- 34 Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):237-42.
- 35 Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005;112(6):862-9.
- 36 Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andren C, Rosander U, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154(12):1150-9.

ARTIGO 2: Peso ao Nascer e Síndrome Metabólica em adultos –Meta-análise.

Publicado na Revista de Saúde Pública 2008; 42 (1) 10-8

Vera Maria Freitas da Silveira^I
Bernardo Lessa Horta^{II}

Peso ao nascer e síndrome metabólica em adultos: meta-análise

Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis

RESUMO

OBJETIVO: Analisar as evidências na literatura do efeito do peso ao nascer sobre a ocorrência de síndrome metabólica em adultos.

MÉTODOS: Foram pesquisados nas bases PubMed and LILACS, no período de 1966 a maio de 2006, artigos publicados usando os seguintes descritores: "birth weight", "birthweight", "intra-uterine growth restriction (IUGR)", "fetal growth retardation", "metabolic syndrome", "syndrome X", "Reaven's X syndrome". Foram selecionados 224 estudos considerados elegíveis que relatavam estimativas de associação entre peso ao nascer e síndrome metabólica ou seus componentes. Desses, 11 apresentavam razões de *odds* e foram usados na meta-análise.

RESULTADOS: Com exceção de dois estudos, os demais relataram associação inversa entre peso ao nascer e síndrome metabólica. Comparadas com pessoas de peso normal, a razão de *odds* do efeito combinado naquelas que nasceram com baixo peso foi de 2,53 (IC 95%: 1,57;4,08). O gráfico de funil sugere viés de publicação e o resultado permanece estatisticamente significativo mesmo em estudos com mais de 400 pessoas (efeito combinado 2,37; IC 95%: 1,15;4,90).

CONCLUSÕES: Baixo peso ao nascer aumenta o risco de síndrome metabólica na idade adulta.

DESCRITORES: **Peso ao nascer. Síndrome metabólica. Doenças nutricionais e metabólicas. Meta-análise.**

^I Programa de Pós graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Pelotas, RS, Brasil

^{II} Departamento de Medicina Social e Comunitária. Faculdade de Medicina. UFPel. Pelotas, RS, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Vera Maria Freitas da Silveira
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas
Av. Duque de Caxias, 250
96030-000 Pelotas, RS, Brasil
E-mail: veramfs@terra.com.br

Recebido: 6/3/2007
Revisado: 30/7/2007
Aprovado: 11/9/2007

ABSTRACT

OBJECTIVES: To assess published evidences of the effect of birth weight on metabolic syndrome in adults.

METHODS: PubMed and LILACS databases were searched for articles published from 1966 through May 2006. The terms used were: "birth weight", "birthweight", "intra-uterine growth restriction (IUGR)", "fetal growth retardation", "metabolic syndrome", "syndrome X", "Reaven's X syndrome". Two hundred and twenty-four studies reporting estimates of the association between birth weight and metabolic syndrome or its components were considered eligible. Eleven studies provided odds ratios and were included in the meta-analysis.

RESULTS: All but two studies reported an inverse relationship between birth weight and metabolic syndrome. A comparison between low birth weight vs. normal birth weight subjects showed the random effects odds ratio for metabolic syndrome was 2.53 (95% CI: 1.57;4.08). The funnel plot graphic suggests a publication bias but, even in the studies with more than 400 subjects, the results remained significant (pooled odds ratio: 2.37 (95% CI: 1.15;4.90)).

CONCLUSIONS: Low birth weight increases the risk of metabolic syndrome in adults.

KEY WORDS: Birth weight. Metabolic syndrome. Nutritional and metabolic diseases. Meta-analysis.

INTRODUÇÃO

O baixo peso ao nascer é um marcador do ambiente intra-uterino e importante fator preditivo para a mortalidade no período neonatal e na infância.⁵⁷ A partir dos estudos de Barker,³ foi proposto que o baixo peso ao nascer também estaria associado ao desenvolvimento de doenças crônicas no adulto, tais como doença arterial coronariana, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral²¹ e diabetes mellitus tipo 2.⁴⁴

Crianças com retardo de crescimento intra-uterino têm maior risco de ganhar adiposidade corporal após o nascimento. Isso pode levar à obesidade ainda na infância e adolescência, com resistência à insulina, que são os principais mecanismos sugeridos para a síndrome metabólica.^{46, 58}

A síndrome metabólica é definida como o agrupamento de algumas das seguintes características: obesidade central, resistência insulínica (RI), dislipidemia aterogênica, hipertensão, marcadores de inflamação vascular e homeostasia da glicose alterada, que estão associadas ao aumento no risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2.¹³

Na última década, surgiram vários estudos sobre a associação entre peso ao nascer e componentes da síndrome metabólica.

Em relação à hipertensão arterial, Adair & Dahly¹ avaliaram recentemente os estudos sobre hipertensão e peso ao nascer e encontraram coeficiente de regressão negativo variando entre 0,35 mm Hg e 5,9 mm Hg por kg/peso. Schluchter⁴⁵ realizou meta-análise com 55 estudos que avaliaram a associação entre o peso ao nascer e a pressão arterial, em indivíduos com idade entre zero e 75 anos. A estimativa combinada foi de -1,38 mm Hg para a pressão sistólica, ou seja, para um aumento de 1 kg no peso de nascimento a pressão sistólica é reduzida em 1,38 mm Hg. Schluchter⁴⁵ conclui que existem evidências de um viés de publicação, pois o efeito do peso ao nascer foi maior nos estudos com menor tamanho de amostra. Huxley²³ também chegou a essa conclusão em outra meta-análise com 55 estudos, onde o efeito do peso ao nascer foi maior nos estudos com menos de mil participantes (-1,9 mm Hg/kg) em relação aos estudos com mais de 3.000 participantes (-0,6 mm Hg/kg).

No que diz respeito à associação entre peso ao nascer e níveis de colesterol total, Huxley et al²⁴ realizaram uma revisão sistemática e meta-análise, encontrando um coeficiente combinado de -1,39 mg/dL (IC 95%: -1,81;-0,97 mg/dL): para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, diminuía o colesterol total em 1,39 mg/dL.

Estudos com pequeno tamanho da amostra e em crianças relataram associações mais fortes, levando à conclusão de que o viés de publicação e resultados baseados em estudos com inadequado controle para fatores de confusão eram responsáveis pela forte associação inversa entre colesterol sérico e peso ao nascer. Além disso, o crescimento intra-uterino tinha pequeno efeito sobre os níveis de colesterol em uma idade posterior, insuficientes para ter impacto sobre o risco cardiovascular. De acordo com Laurén et al,³¹ não existem evidências que o peso ao nascer esteja associado com os níveis de lipídios séricos em idades posteriores, enquanto que para os triglicérides as evidências são inconclusivas.

Newsome et al,³⁸ em revisão sistemática sobre peso ao nascer e alterações no metabolismo da glicose, encontraram que a maioria dos 48 estudos relatou: relação inversa entre peso ao nascer e glicemia de jejum e pós-sobrecarga de glicose, concentração de insulina de jejum, prevalência de diabetes mellitus tipo 2, medidas de resistência e de secreção de insulina. Todavia, os achados para esta última característica foram inconsistentes em estudos em adultos.

Kuh et al,²⁹ no Reino Unido, não encontraram relação entre circunferência abdominal e peso ao nascer, só um efeito negativo na relação cintura/quadril, em mulheres, após controlar para peso atual. Em um estudo na China, adultos com os menores ou maiores pesos ao nascer tinham maior risco de obesidade abdominal.⁵²

Segundo Kramer,²⁸ a crença na inexistência da associação entre peso ao nascer e eventos na vida adulta mudou; das críticas em relação às análises empregadas – onde muitos estudos só mostravam associação após ajuste para obesidade na vida adulta –, para a indagação de qual é o impacto dessa associação em termos de saúde pública.

Os resultados na literatura sobre a associação de peso ao nascer e síndrome metabólica não são uniformes, com alguns estudos mostrando uma associação direta do baixo peso e síndrome metabólica, enquanto outros mostram um efeito protetor, embora não significativo, além de grande amplitude na magnitude do efeito. Embora tenham sido publicadas várias meta-análises sobre a associação entre alguns dos componentes da síndrome metabólica em relação ao peso ao nascer, os autores do presente estudo desconhecem meta-análises relacionando baixo peso ao nascer diretamente com síndrome metabólica. Além disso, pode haver viés de publicação, pois estudos pequenos ou com resultados negativos têm menor chance de serem publicados.³⁰

O objetivo do presente estudo foi analisar as evidências na literatura do efeito do peso ao nascer sobre a ocorrência de síndrome metabólica em adultos.

MÉTODOS

Na revisão da literatura foram consultadas as bases de dados PubMed e LILACS, de acordo com as normas do *Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology*⁵⁰ (MOOSE) group, buscando identificar estudos publicados entre 1966 e maio de 2006 sobre a associação entre peso ao nascer e síndrome metabólica. Foram usados os seguintes descritores: “*fetal growth retardation*”, “*intrauterine growth restriction*” (IUGR), “*birth weight*”, “*peso ao nascer*”, “*baixo peso ao nascer*”, “*birthweight*”, combinados com “*metabolic syndrome*”, “*syndrome X*” e “*Reaven's syndrome X*”.

Artigos que relataram a associação de peso ao nascer com síndrome metabólica (por qualquer critério de classificação) ou de seus componentes foram considerados elegíveis. Foram identificadas 918 publicações e excluídas 694 após leitura dos resumos. A maior parte era de estudos em animais, alterações metabólicas e sindrômicas em crianças recém-nascidas e manejo de recém-nascidos criticamente doentes. Na seleção dos artigos não foi feita restrição de faixa etária da população analisada nesses estudos. No entanto, por não haver uma definição de consenso de síndrome metabólica em crianças, só foram usados na meta-análise estudos com adultos. No tocante ao idioma, a inclusão ficou restrita a artigos publicados em inglês, francês, português, espanhol ou italiano.

Após leitura dos 224 artigos e suas referências foram revisados 31 artigos que continham dados sobre peso ao nascer e o desfecho era síndrome metabólica ou seus componentes; destes, apenas um tinha os dados completos para a meta-análise. Foram solicitados aos autores via eletrônica (26) e por carta (4), que fossem calculadas as razões de *odds* (OR) e intervalos de confiança da associação de baixo peso ao nascer (<2,5 kg, comparados aos com >3,4kg) com síndrome metabólica, pelos critérios do *National Cholesterol Experts Panel III* (NCEP-ATPIII),³⁷ ajustados para variáveis socioeconômicas. Quatro autores fizeram as análises solicitadas,^{15,18,41,47} seis justificaram não ter os dados necessários^{10,22,25,29,48,51} e dois eram artigos de revisão.^{40,46} Um dos artigos foi excluído por estudar somente gêmeos.⁶ Outros cinco autores tiveram seus dados extraídos do artigo original;^{7,26,43,54,59} 13 autores não responderam. No total, foram obtidas as razões de *odds* de 11 estudos. Como a população do estudo de Byberg et al⁷ é a mesma coorte vista aos 50 e aos 70 anos, foram considerados apenas os dados aos 70 anos. O estudo do Barker et al⁴ consiste de duas populações diferentes e ambas foram incluídas. Quando a síndrome metabólica não era definida pelo critério do NCEP-ATPIII, era necessária a ocorrência simultânea de um critério de dislipidemia, disglucemia e hipertensão.

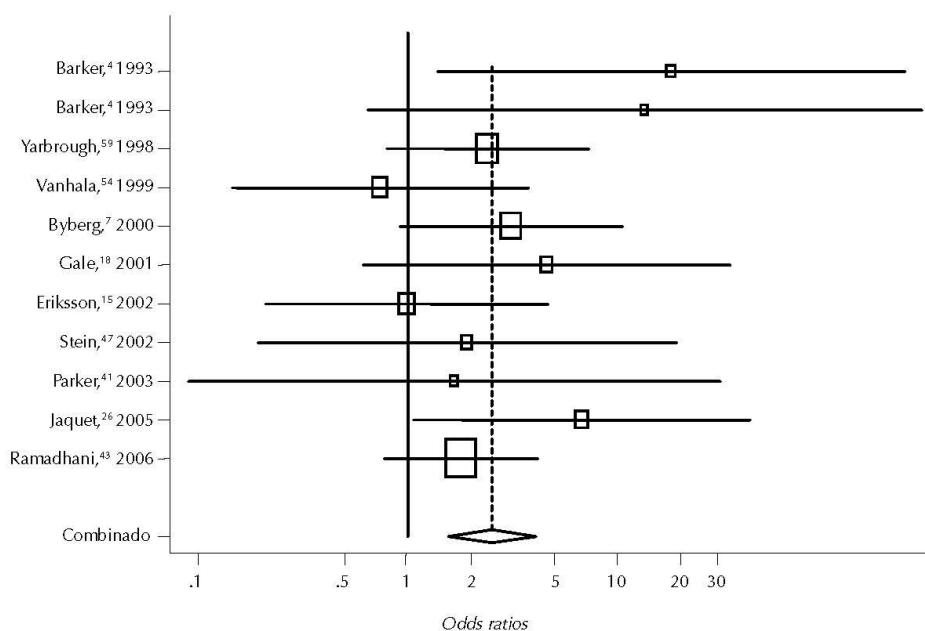


Figura 1. Razões de odds para síndrome metabólica em indivíduos com baixo peso ao nascer em comparação com aqueles de peso normal.

A revisão dos artigos foi feita pelos dois autores. A extração dos dados foi feita de acordo com uma ficha estruturada contendo: nome do autor, ano de publicação, país de origem do estudo, tipo de estudo, ano de nascimento da população estudada, idade média da população sexo; número de indivíduos, percentual de perdas, forma de registro do peso ao nascer, definição de síndrome metabólica, ajuste para fatores de confusão e mediadores, categorias de comparação do peso ao nascer, razões de odds e respectivos intervalos de confiança.

As perdas foram calculadas a partir do número original de participantes no início do estudo, excluídos os que morreram. O pacote estatístico Stata versão 9.0 foi utilizado na análise de dados. O teste Q foi utilizado para avaliar heterogeneidade entre os estudos³⁹ e, no caso de haver heterogeneidade, foi usado o modelo de efeitos randômicos.¹¹ O viés de publicação foi avaliado pelos testes de Egger e de Begg e pelo gráfico de funil.¹⁴ As análises foram estratificadas pelo tamanho do estudo para avaliar o impacto do viés de publicação sobre a estimativa combinada.

Foi feita análise de influência, em que cada estudo era omitido, e recalculado o efeito combinado dos restantes.

RESULTADOS

A Tabela 1 descreve os dez artigos (11 estudos) que foram incluídos na meta-análise. Os estudos envolveram o total de 5.867 pessoas, com média de idade de 50,7 anos, com mediana de nascimento de 1.939, perdas em média de 68,4%. A Figura 1 mostra que os resultados dos estudos foram heterogêneos, com dois mostrando efeito protetor do baixo peso ao nascer, não estatisticamente significativo. Nove estudos observaram maior

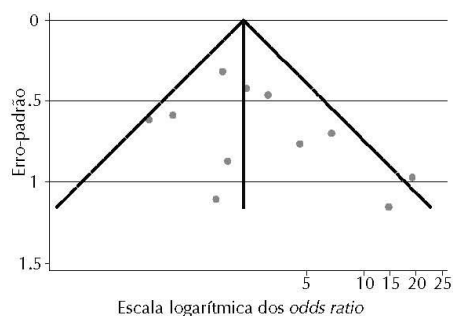


Figura 2. Gráfico de funil dos estudos sobre peso ao nascer e síndrome metabólica.

Tabela 1. Resumo dos 11 estudos incluídos na meta-análise de associação entre peso ao nascer e síndrome metabólica.

Autor, ano da publicação, país do estudo	Desenho	Ano de nascimento	Idade (anos)	Sexo	N (Perdas %)	Fonte peso ao nascer	Definição de síndrome metabólica	Peso ao nascer (kg)	Confusão	Controlador atual	Prevalência de SM (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado* (IC 95%)
Barker ¹ 1993, Inglaterra	Coorte	1920-1930	64	M	407 (64,8)	Parteira	IG ou DM e PAS 160 ou tratamento hipertensão e TG \geq mediana 1,4 mmol/l	$\leq 2,5 > 4,31$	Fumo, álcool, classe social ao nascer e atual	IMC atual	BPN 6/20(3,0) PAN 2/32(6)	-	18,00 (2,6; 118,0)
Barker ¹ 1993, Inglaterra	Coorte	1935-1943	50	M/F	266 (47,1)	Parteira	PAS 150, demais igual à anterior	$\leq 2,5 > 3,41$	Os mesmos	IMC e sexo	2,5 4/30 (1,3) >3,41 1/82 (1)	-	13,50 (1,40; 129,0)
Yarbrough ⁹ 1998, EUA	Coorte	1917	67	F	303 (80,1)	53% recordatório materno, 47% outro registro**	PAS \geq 160 ou PAD \geq 90 ou diagnóstico/ tratamento anterior e TG \geq 2,3 mmol ou HDL-C \leq 1,4 mmol e IG ou uso medicação ou diagnóstico médico DM	TI: 1,12-3,06 TS: 3,6-5,85	Ajustou cada componente p/idade	-	TI: 11/92 (12) TS: 4/99 (4,3)	-	2,41 (1,06; 5,51)
Vanhala ⁴ 1999, Finlândia	Coorte	1947, 1952, 1957	41	M/F	428 (57,5)	Outro registro**	PA \geq 140 ou \geq 90 ou to e TG \geq 1,7 mmol/L ou HDL < 1,0 mmol/L \leq 1,2 M e Rímetabolismo anormal glicose ou hipersulinemia \geq 13 mU/l	<3,3 homens/ <3,05 mulheres >3,9 homens/ >3,7 mulheres	Idade, sexo	IMC	Baixo peso 6/108 (5,6) Alto peso 8/109 (7,3) TI: 35/174 (20,1) TS: 7/68 (10,3)	-	0,74 (0,22; 2,47)
Byberg ⁷ 2000, Suécia	Coorte	1922	70	M	734 (61,4)	Registro hospitalar	PAS \geq 154 ou to e índice sensibilidade à insulina < 3,65 mg/min ou IG/DM e TG \geq 1,57 mmol/l ou to ou HDL < 1,1 e PAII > 19,2 U/ml	<3,25 \geq 4,25	Idade	IMC	2,17 (0,93; 5,26) 7,69 (10,3)	-	3,12 (1,25; 7,69)
Gale ⁸ 2001, Inglaterra	Coorte	1924	72	M/F	143 (93,6)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	-	-	4,50 (1,02; 19,80)
Eriksson ¹⁵ 2002, Finlândia	Coorte	1924-1933	70	M/F	474 (93,3)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	107/464 (23)	-	0,99 (0,3; 3,30)
Stein ¹⁷ 2002, Guatemala	Corte	1973	24	M/F	385 (49,5)	Outro registro**	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	Baixo peso 2/28(7,1) Alto peso 5/99 (5)	-	1,46 (0,30; 10,60)
Parker ¹ 2003, Inglaterra	Coorte	1947	50	M/F	358 (68,6)	Outro registro**	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	41 c/SW 3/58 (11,5)	-	1,19 (0,19; 9,98)
Jaquet ⁶ 2005, França	Caso-control	1971-1985	22	M/F	1620 (65,2)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	PIG (<percentil 10), AIG (entre % 2,5 e 75)	Sexo, idade, fumo, ACO, história familiar DCV, DM e dislipidemia	IMC	PIG 17/734 (2,3) AIG 3/886 (0,3)	-	1,80 (1,93; 30,02)
Ramadhani ¹³ 2006, Holanda	Coorte	1970-1973	28	M/F	749 (82,2)	Outro registro**	NCEP-ATP III	TI: 1,25 - 3,20 TS: 3,65 - 5,50	Sexo, história familiar DCV, educação atual	-	TI: 11,6 TS: 7,1	-	1,80 (1,00; 3,50)

BN: baixo peso ao nascer; PAN: peso adequado ao nascer; IMC: índice de massa corporal (peso kg/altura metros²); PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; ACO: anticoncepcional oral; DCV: doença cardiovascular; PAS/PAD: pressão arterial sistólica/diastólica; TG: triglicérides; HDL-C: Colesterol HDL; IG: intolerância a glicose; PAII: peptídeo inibidor do plasmínogênio I; RI: resistência insulínica; NCEP-ATP III: National Cholesterol Experts Panel III; to: tratamento; TI: tercil inferior; TS: tercil superior; DM: diabetes

* Ajustado para fatores socioeconômicos

** Várias fontes: ou de parteira, ou carteira de nascimento, ou registro civil, ou albuans de nascimento, ou o artigo não informa a fonte dos registros

Tabela 2. Meta-análise estratificada de estudos sobre peso ao nascer e síndrome metabólica.

Variável	Medida de efeito	Valor p	Número de estudos
Tamanho da amostra			
< 400	2,87 (1,56;5,30)	0,001	5
≥ 400	2,37 (1,15;4,90)	0,020	6
Grupo etário (anos)			
≤ 50	2,25 (1,08;4,65)	0,030	6
> 50	2,92 (1,44;5,91)	0,003	5
Ano de nascimento			
1917-1929	2,92 (1,44;5,91)	0,003	5
1943-1952	2,10 (0,39;11,2)	0,390	3
1973-1978	2,52 (1,14;5,58)	0,020	3
Ano de publicação			
≤ 1999	3,18 (1,29;7,86)	0,012	5
≥ 2001	2,14 (1,27;3,62)	0,005	6
Sexo			
Masculino	6,08 (1,15;32,24)	0,034	2
Feminino	2,41 (1,06;5,50)	0,036	1
Ambos	2,12 (1,17;3,83)	0,013	8
Perdas (%)			
< 60	2,92 (0,80;10,70)	0,105	4
60-79	4,26 (1,34;13,60)	0,014	3
≥ 80	1,94 (1,25;3,01)	0,003	4
Controle de fatores de confusão			
Não	1,62 (0,77;3,42)	0,204	3
Sim	3,19 (1,72;5,90)	<0,0001	8
Categoria de exposição			
BPN	3,37 (1,29;8,83)	0,013	6
Outros	2,22 (1,30;3,80)	0,004	5
Categoria de comparação			
BPN x alto peso	3,37 (1,29;8,83)	0,013	6
BPN x Nbpn	2,22 (1,43;3,44)	<0,0001	3
Classificação de síndrome metabólica			
NCEP-ATPIII	2,14 (1,27;3,62)	0,005	6
Outras	3,18 (1,29;7,86)	0,012	5

BPN: baixo peso ao nascer

Nbpn: não baixo peso ao nascer

chance de síndrome metabólica entre indivíduos que nasceram com baixo peso ao nascer. No entanto, o resultado do teste Q foi de 16,612 ($p=0,083$) e por este motivo utilizou-se o modelo randômico, tendo-se efeito combinado de 2,53 (IC 95%: 1,57; 4,08, $p<0,0001$).

O gráfico de funil (Figura 2) sugere a ocorrência de viés de publicação, uma vez que faltam estudos menores apresentando peso ao nascer como um fator protetor.

Porém, os testes de Begg ($p=0,28$) e de Egger ($p=0,20$) mostram que o viés não foi significativo. É esperado que haja uma distribuição simétrica dos pontos, de ambos os lados da linha central do efeito combinado, com estudos maiores e mais precisos com menor erro-padrão. Na ausência de viés, um gráfico da medida de efeito *versus* a medida de precisão lembra o formato de um funil invertido.

O efeito combinado foi discretamente maior nos estudos com menor tamanho da amostra: o RO=2,87 (IC 95%: 1,56;5,30) para estudos com menos de 400 participantes, enquanto que naqueles com mais de 400 participantes o RO=2,37 (IC 95%: 1,15;4,90) (Tabela 2). Não foi observada diferença na razão de *odds* em relação à idade na qual a amostra foi estudada, ao sexo, se havia controle para fatores de confusão na análise dos dados, conforme classificação de síndrome metabólica ou conforme a época do nascimento. Também não houve diferença entre os estudos conforme a forma que classificaram o peso ao nascer, se baixo peso ou percentis, nem quanto às categorias de comparação: baixo peso com alto peso, ou tercil inferior com tercil superior. O percentual de perdas esteve associado com a heterogeneidade entre os estudos: o efeito do baixo peso ao nascer foi maior naqueles estudos com perdas entre 60-79% (RO combinado=4,26; IC 95%: 1,34;13,60). Os estudos publicados na década de 90 mostraram RO=3,18 (IC 95%: 1,29;7,86), comparado com RO=2,14 (IC 95%: 1,27;3,62) nos publicados a partir de 2000.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo confirmam a associação inversa entre peso ao nascer e síndrome metabólica: crianças de mais baixo peso ao nascer tiveram duas vezes e meia mais chance de ter síndrome metabólica na idade adulta (RO=2,53; IC 95%: 1,57; 4,08).

O gráfico de funil sugere a existência de um viés de publicação. Os testes de Egger e Begg não foram estatisticamente significativos, porém estes testes têm baixo poder estatístico para amostras relativamente pequenas (menos do que 20 estudos).⁴⁹ Todavia, ao se realizar a análise estratificada por tamanho do estudo, ainda foi observado um efeito estatisticamente significativo (RO) nos estudos de maior tamanho da amostra. Portanto, apenas uma pequena parte do efeito pode ser decorrente do viés de publicação. Parece haver heterogeneidade entre os estudos, demonstrada no maior efeito combinado em estudos com percentual de perdas intermediário, quando estratificada por perdas, e em estudos mais antigos, quando estratificada por ano de publicação.

Com exceção dos estudos de Gale et al,¹⁸ Parker et al,⁴¹ Stein et al,⁴⁷ Eriksson et al¹⁵ e Ramadani et al,⁴³ os demais publicados na década de 90 ajustaram o efeito do peso ao nascer para o índice de massa corporal atual, apresentando apenas o efeito ajustado. Isso é

considerado inapropriado do ponto de vista estatístico⁹ já que o peso na idade adulta pode estar relacionado ao peso ao nascer e estaria se ajustando o desfecho para um mediador,³⁵ pois a maior parte dos componentes da síndrome metabólica está relacionada à obesidade. Essa diferença metodológica pode explicar a maior medida de efeito nos estudos mais antigos. Os estudos de Parker et al,⁴¹ Eriksson et al,¹⁵ Ramadhani et al⁴³ excluíam diabéticos e quem usava medicação para colesterol, o que também possivelmente diminuiria o efeito. Outros estudos^{7,43,59} não usaram indivíduos com baixo peso ao nascer ($\leq 2,5$ kg) como grupo exposto e sim compararam grupos de tercil inferior de peso ao nascer com tercil de maior peso. Em princípio, isso tenderia a subestimar o efeito do peso ao nascer, mas a análise estratificada mostrou que não havia heterogeneidade entre os estudos em relação à classificação do peso ao nascer e, portanto, esta diferença não afetou a medida de efeito do presente estudo.

Para a maior parte dos estudos, a informação sobre o peso ao nascer foi obtida de um registro hospitalar ou do serviço de saúde, reduzindo assim a possibilidade de ocorrência de viés de memória. Yarbrough et al⁵⁹ utilizaram o recordatório pessoal (47%) e da mãe (53%), mas isto não parece ter enviesado os resultados, pois quando este estudo é retirado da análise, o efeito combinado ainda é semelhante: 2,61 (IC 95%: 1,49; 4,58; $p=0,001$).

Os 13 artigos identificados cujos autores não responderam poderiam ter introduzido um viés de seleção, com os estudos negativos tendendo a não apresentar dados suficientes para a inclusão na meta-análise. Porém, nove estudos eram em crianças e adolescentes^{5,10,12,17,20,32,34,55,56} e seriam excluídos da meta-análise. Em dois estudos^{36,53} foi observada associação de baixo peso ao nascer com componentes da síndrome metabólica. Fagerberg et al¹⁶ encontraram associação entre baixo peso e síndrome metabólica apenas naqueles que fizeram “catch-up” (crescimento rápido). Portanto, é pouco provável que tenha ocorrido um viés de seleção.

A associação de baixo peso ao nascer e síndrome metabólica na idade adulta ainda não tem seu mecanismo totalmente entendido. Em recente revisão da literatura,

Lévy-Marchal & Czernichow³³ descrevem as várias teorias propostas, desde a hipótese da origem fetal, proposta por Barker et al³ à de Hales et al.²¹ Barker et al³ sugeriam que o pequeno tamanho ao nascer seria um marcador de má-nutrição fetal, resultando em adaptações do organismo fetal para sobreviver em condições adversas, com repercussão em etapas tardias da vida. A hipótese do “*thrifty phenotype*”, proposta por Hales et al²¹ sugere que o mecanismo-chave seria o comprometimento da secreção de insulina, devido a menor massa de células pancreáticas, o que não foi confirmado em estudos de secreção de insulina em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG).^{5,27} Também foi proposto que fatores genéticos participem da relação entre peso ao nascer e doenças crônicas do adulto, com genes que promovem o crescimento fetal favorecendo a resistência insulínica em ambiente pós-natal propício.^{2,8} Posteriormente, com uso de técnicas como o *clamp* euglicêmico, foi sugerido que a resistência insulínica ocorria em crianças e adultos nascidos PIG,⁴² principalmente se eles se tornavam obesos ou realizavam “catch-up” com modificações no tecido adiposo, alterando seu papel na regulação dos estoques de energia.^{26,55}

Atualmente, acredita-se que a interação entre mecanismos genéticos que influenciam o peso ao nascer e fatores ambientais determine as alterações que culminam na síndrome metabólica e no conseqüente risco cardiovascular.

Em conclusão, os resultados da presente meta-análise, a primeira sobre o assunto, confirmam o risco de 2,53 de síndrome metabólica em adultos nascidos com baixo peso. Esse achado tem impacto em termos de doenças cardiovasculares, a principal causa de mortalidade de adultos, atualmente.

AGRADECIMENTOS

Aos investigadores que contribuíram com cálculos adicionais de seus estudos para esta meta-análise: Reynaldo Martorell e Men Wang,⁴⁷ Louise Parker e Mark Pearce,⁴¹ Catharine Gale,¹⁸ Johan Eriksson e Clive Osmond.¹⁵

REFERÊNCIAS

1. Adair L, Dahly D. Developmental determinants of blood pressure in adults. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:407-34.
2. Almind K, Ahlgren MG, Hansen T, Urhammer SA, Clausen JO, Pedersen O. Discovery of a Met300Val variant in Shc and studies of its relationship to birth weight and length, impaired insulin secretion, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):2241-4.
3. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990;301(6746):259-62.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
5. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes.* 1999;48(12):2422-9.
6. Bo S, Cavallo-Perin P, Ciccone G, Scaglione L, Pagano G. The metabolic syndrome in twins: a consequence of low birth weight or of being a twin? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(3):135-40.
7. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia.* 2000;43(1):54-60.
8. Casteels K, Ong K, Phillips D, Bendall H, Pembrey M. Mitochondrial 16189 variant, thinness at birth, and type-2 diabetes. ALSPAC study team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Lancet.* 1999;353(9163):1499-500.
9. Cole TJ. Modeling postnatal exposures and their interactions with birth size. *J Nutr.* 2004;134(1):201-4.
10. Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia.* 1998;41(10):1163-7.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
12. Dwyer T, Blizzard L, Venn A, Stankovich JM, Ponsonby AL, Morley R. Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger associations with current body fatness than with infant size or growth. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(10):1301-9.
13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
15. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VV, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia.* 2002;45(3):342-8.
16. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med.* 2004;256(3):254-9.
17. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Low birth weight and longitudinal trends of cardiovascular risk factor variables from childhood to adolescence: the bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2004;4(1):22.
18. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):267-72.
19. Garcia de Quevedo-Landa I, Vega-Franco L, Inarritu Mdel C, Thompson-Chagoyan OC, Lopez-Moreno M, Huerta M, et al. Diferencias somáticas, bioquímicas y de presión arterial al finalizar la adolescencia, según el peso al nacer. *Cac Med Mex.* 2005;141(4):297-303.
20. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(4):1417-27.
21. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991;303(6809):1019-22.
22. Henriksson KM, Lindblad U, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Associations between body height, body composition and cholesterol levels in middle-aged men. the coronary risk factor study in southern Sweden (CRIS). *Eur J Epidemiol.* 2001;17(6):521-6.
23. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet.* 2002;360(9334):659-65.
24. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA.* 2004;292(22):2755-64.
25. Hypponen E, Power C, Smith GD. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2512-7.
26. Jaquet D, Deghmon S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005;48(5):849-55.
27. Jaquet D, Tregouet DA, Godefroy T, Nicaud V, Chevenne D, Tiret L, et al. Combined effects of genetic and environmental factors on insulin resistance associated with reduced fetal growth. *Diabetes.* 2002;51(12):3473-8.
28. Kramer MS. Invited commentary: association between restricted fetal growth and adult chronic disease: is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol.* 2000;152(7):605-8.
29. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(1):40-7.

30. Last J. Dictionary of Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1999.
31. Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol.* 2003;32(5):862-76.
32. Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, Andersen LB, Wedderkopp N, Harro M, et al. Infant feeding and components of the metabolic syndrome: findings from the European Youth Heart Study. *Arch Dis Child.* 2005;90(6):582-8.
33. Levy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res.* 2006;65(Supl 3):123-30.
34. Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes Care.* 2001;24(12):2035-42.
35. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ.* 1999;319(7204):245-9.
36. Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med.* 2000;132(4): 253-60.
37. National Cholesterol Education Program. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
38. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med.* 2003;20(5):339-48.
39. Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med.* 1999;18(3):321-59.
40. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(Supl 3):131-9.
41. Parker L, Lamont DW, Unwin N, Pearce MS, Bennett SM, Dickinson HO, et al. A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. *Diabet Med.* 2003;20(5):406-15.
42. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia.* 1994;37(2):150-4.
43. Ramadhani MKG, Grobbee DE, Bots ML, Cabezas MC, Vos LE, Oren, A, et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):21-7.
44. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med.* 1999;130(4 Pt 1):278-84.
45. Schluchter MD. Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight, and catch-up growth-a meta analysis. *J Hypertens.* 2003;21(2):273-9.
46. Soto INM, Mericq GV. Restricción del crecimiento fetal e insulinoresistencia: nuevos hallazgos y revisión de la literatura. *Rev Med Chil.* 2005;133(1):97-104.
47. Stein AD, Conlisk A, Torun B, Schroeder DG, Grajeda R, Martorell R. Cardiovascular disease risk factors are related to adult adiposity but not birth weight in young guatemalan adults. *J Nutr.* 2002;132(8):2208-14.
48. Stern MP, Bartley M, Duggirala R, Bradshaw B. Birth weight and the metabolic syndrome: thrifty phenotype or thrifty genotype? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(2):88-93.
49. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1119-29.
50. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12.
51. Te Velde SJ, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC. A birth-weight questionnaire indicated that life style modifies the birth weight and metabolic syndrome relationship at age 36. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(11):1172-9.
52. Tian JY, Cheng Q, Song XM, Li C, Jiang GX, Gu YY, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):601-7.
53. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia.* 1994;37(6):624-31.
54. Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med.* 1999;31(4):236-9.
55. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Van de Waal HAD. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4657-61.
56. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-74.
57. Wilcox AJ. On the importance and the unimportance of birthweight. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1233-41.
58. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes.* 2002;51(12):3468-72.
59. Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Krititz-Silverstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1652-8.

ARTIGO 3: O efeito das condições de nascimento e da amamentação sobre Síndrome Metabólica em adultos jovens de uma coorte de nascimento.

A ser submetido para publicação na Revista de Saúde Pública.

RESUMO

Objetivos: Avaliar se variáveis maternas (peso no início da gestação, idade, tabagismo, ganho de peso na gestação) além do peso ao nascer e amamentação estão associados à ocorrência de síndrome metabólica aos 22 anos.

Métodos: Em 2004-5, 4297 componentes da coorte de nascidos em 1982 em Pelotas foram entrevistados, examinados e forneceram amostra de sangue. Uma sub-amostra de cerca de 1400 homens e mulheres não grávidas (todos os nascidos pequenos para a idade gestacional, com acompanhamento aos 2, 4 e 23 anos e uma amostra dos nascidos com peso adequado) foram avaliados para a presença dos componentes de síndrome metabólica pelos critérios do NCEP-ATP III.

Resultados: A prevalência de Síndrome Metabólica (SM) foi maior entre os homens (9,5%) do que entre as mulheres (5,9%), $p=0,04$. As variáveis sócio-demográficas e econômicas maternas (cor da pele, idade, renda e escolaridade) não estiveram associadas à ocorrência de SM. O fumo materno durante a gestação apresentou RR de 1,66(IC 95% 1,05-2,64) de SM entre seus filhos, apenas na análise bruta. O índice de massa corporal materno (IMC) pré-gestacional e o peso ao nascer não apresentaram associação com o risco de síndrome metabólica. Duração de amamentação maior ou igual a 6 meses esteve associada com SM com RR 2,09(IC 95% 0,94-4,65) $p=0,04$ apenas entre os homens.

Conclusões: Nesta amostra, a ocorrência de SM não esteve associada ao peso ao nascer ou características sócio-demográficas e econômicas maternas e, ao contrário de outros estudos na literatura, esteve diretamente associada à duração da amamentação.

ABSTRACT

Objectives: Evaluate the relationship of maternal variables (skin color, age, pre-gestational weight, and tabagism), birth weight and breastfeeding with metabolic syndrome at 23 years old.

Methods: In 2004-5, 4297 participants of the 1982 Pelotas birth cohort were interviewed, examined and donated a blood sample. A sample of about 1400 men and non-pregnant women (all born small for-gestational age interviewed at 2, 4 and 23 years old as well as a random sample of 1016 subjects born with adequate weight for gestational age) were screened for the presence of components of metabolic syndrome, classified by NCEP-ATP III.

Results: Metabolic syndrome (MS) prevalence was higher in men (9.5%), compared to women (5.9%), $p=0.04$. Maternal socio-demographics and economic variables (skin color, age, schooling and income) were not associated to metabolic syndrome. Maternal tabagism had a RR de 1.66 (95%CI 1.05-2.64) of MS, only in crude analysis. Maternal pre-gestational body mass index and birth weight did not showed any association with MS. Breastfeeding of six months or longer was associated positively with MS RR 2.09(CI 95% 0.94-4.65) $p=0.04$, for men only.

O efeito das condições de nascimento e da amamentação sobre Síndrome metabólica em adultos jovens de uma coorte de nascimentos

Introdução

A partir dos estudos de Barker e colaboradores³ sugerindo que o desenvolvimento de doenças não transmissíveis poderia ser programado pelo crescimento fetal, houve um grande interesse no estudo dos determinantes precoces destas doenças.^{4, 5, 7, 22}

Diferentes hipóteses têm sido propostas para explicar o efeito de programação das exposições precoces. O “thrifty phenotype”¹⁰ sugere que adaptações visando à sobrevivência do feto em um ambiente de escassez, quando em um ambiente de abundância na idade adulta facilitam o desenvolvimento de doenças crônicas. A hipótese do “thrifty genotype”¹⁸ sugere que genes diabetogênicos conferem alguma vantagem na sobrevivência em tempos de privação, mas como no thrifty phenotype, em tempos de abundância aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes. Finalmente, a teoria “oxidativa”¹⁵ prega que condições adversas na gestação (desnutrição, tabagismo, pré-eclampsia, obesidade, diabetes e infecções materna) ou nascimento prematuro geram insultos oxidativos que estão associados a risco elevado de algumas doenças crônicas.

Em meta-análise recente sobre a associação entre baixo peso ao nascer e síndrome metabólica, encontramos maior risco de síndrome metabólica entre os indivíduos nascidos com baixo peso [efeito combinado de 2,53 (IC 95% 1,57 – 4,08)].²⁵ Em algumas populações, a associação entre peso ao nascer e distúrbios metabólicos parece ter distribuição em U, com os recém-nascidos grandes apresentando maior risco de diabetes,¹⁷ provavelmente por distúrbios maternos de tolerância à glicose.^{6, 9}

No que diz respeito ao efeito do estado nutricional materno na gestação sobre o risco de doenças crônicas nos filhos, os estudos iniciais em coortes retrospectivas como as de Leningrado e Amsterdam relataram uma associação direta entre desnutrição materna e fatores de risco cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2 na prole.^{22, 23} Por outro lado, os resultados de outros estudos são controversos. Enquanto alguns autores relatam que a obesidade materna estaria associada à maior mortalidade por doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2⁹ e obesidade na prole,²⁹ outros estudos sugerem ao contrário, que o baixo índice de massa corporal materno, tanto no início quanto no final da gestação, estão associados à resistência insulínica nos filhos.²⁴

As evidências sugerem que a amamentação pode ter um efeito protetor para o posterior desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares. Owen e cols.²⁰ em uma meta-análise encontraram um pequeno benefício da amamentação sobre a pressão arterial sistólica, com evidências de viés de publicação, concluindo que a amamentação não teria um impacto em termos de saúde pública. Por outro lado, Martin e cols., em outra meta-análise encontraram um efeito combinado de - 2,4 mmHg IC 95% -2,2, -0,6) da amamentação sobre a pressão sistólica, e um menor na diastólica, com evidências de heterogeneidade e viés de publicação, mas ao contrário de Owen concluíram que esta redução da pressão arterial poderia contribuir, em nível populacional, para diminuir os riscos cardiovasculares.¹⁶ Owen, em outra revisão de estudos sobre o efeito da amamentação sobre o risco de diabetes, concluiu que há uma redução do risco de diabetes mellitus tipo 2, com níveis de insulina mais baixos na idade adulta.¹⁹ Em relação aos lípidos, Owen encontrou o mesmo efeito benéfico em revisão sistemática de estudos.²¹

Os determinantes precoces ou distais da síndrome metabólica que serão avaliados neste estudo são: características maternas tais como: cor da pele, nível socioeconômico, idade, fumo, peso e altura; peso ao nascer e amamentação.

Materiais e Métodos

Em 1982 todos os nascimentos hospitalares ocorridos na cidade de Pelotas foram identificados e aquelas crianças cuja família residia na zona urbana da cidade foram examinadas e as suas mães entrevistadas; esses indivíduos foram acompanhados várias vezes desde então.²⁷

Em 2004-5 tentou-se entrevistar todos os indivíduos pertencentes à coorte; foram localizados 5133 (86,8% da coorte original) e conseguimos entrevistar 4297 sujeitos (77,4% de acompanhamento, incluindo os 282 óbitos). Dos entrevistados, 3832 coletaram uma amostra de sangue (71% da coorte original e 91 % dos entrevistados). No momento da coleta de sangue, foi realizada a medida da glicemia a partir do sangue da polpa digital, utilizando-se de um glicosímetro portátil modelo Accu-Check Advantage – Roche. O soro foi armazenado a -80 °C para dosagens posteriores de triglicérides e colesterol HDL.

Para a presente análise, incluímos todos os 384 indivíduos que nasceram com peso pequeno para a idade gestacional, que participaram da coleta de sangue e que tiveram acompanhamentos aos 2 e 4 anos, além de uma amostra de 1016 dos nascidos com peso adequado, com os mesmos acompanhamentos, totalizando 1400 indivíduos. Foram excluídos da análise cinquenta pessoas que não tiveram a glicemia anotada ou realizada, seis cujas amostras de soro não puderam ser analisadas e 35 mulheres que estavam grávidas à época da entrevista, totalizando 91 pessoas excluídas.

Um peso ao nascer abaixo do percentil 10 para sexo e idade gestacional, de acordo com a população de referência de Williams, foi usado como critério para definir o nascimento como sendo pequeno para a idade gestacional (PIG).³¹

Em 2004-5, o peso foi medido com balanças portáteis (Seca UNICEF) com precisão de 100g, sendo subtraído o peso das roupas. A altura atual foi obtida utilizando-se antropômetro de alumínio padronizado, com o indivíduo com a cabeça no plano de Frankfurt. A circunferência abdominal foi medida conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde,² registrada com precisão de 0,1 cm com fita métrica fina, inextensível (Mabbis). A pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro de pulso digital (Omron HEM 629) no início e no final da entrevista. Na análise de dados, foi usada a média de duas medidas da pressão arterial.

A síndrome metabólica foi definida de acordo com o critério do NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program (NCEP)-Adult Treatment Panel III).¹

A análise estatística foi feita com tabulação de médias, comparação de frequências pelo Teste do Qui-quadrado e regressão de Poisson, seguindo um modelo hierarquizado, estratificado por sexo, estando no primeiro nível características maternas como cor, idade e escolaridade e renda familiar ao nascer; no segundo nível fumo materno na gestação; no terceiro a altura materna ou o IMC pré-gestacional; no quarto nível as variáveis de peso ao nascer e no último nível a amamentação. As variáveis altura materna e índice de massa corporal materno foram incluídas separadamente na análise multivariável. As variáveis que estavam associadas com SM com $p \leq 0,20$ na análise bruta foram levadas para a regressão para controle dos fatores de confusão. Todas as análises foram ponderadas em função da sobre representação de nascidos com retardo de crescimento intra-uterino.

RESULTADOS:

A **Tabela 1** mostra a análise bruta da prevalência de síndrome metabólica de acordo com características demográficas, maternas e dos primeiros anos de vida. A prevalência foi maior entre os homens (9,5%) do que entre as mulheres (5,9%), RR 1,61(IC 95% 1,01-2,56). As variáveis sócio-demográficas maternas (cor da pele, idade e escolaridade) não estiveram associadas com a ocorrência de síndrome metabólica no início da idade adulta, resultado similar foi observado para a renda familiar ao nascer. Por outro lado, a prevalência de síndrome metabólica foi maior entre os indivíduos cujas mães fumaram de 1-14 cigarros na gestação, (p=0,05). O índice de massa corporal materno (IMC) pré-gestacional e o peso ao nascer não apresentaram associação com síndrome metabólica. Maior duração de amamentação esteve associada com risco de SM.

A **Tabela 2** apresenta os resultados das análises bruta e ajustada, entre as mulheres. Não foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre síndrome metabólica e cor da pele, idade e escolaridade maternas ou renda familiar ao nascer, esta última permaneceu no modelo para controle de fatores de confusão. O fumo materno na gestação, o IMC materno pré-gestacional e a altura materna também não estiveram associados significativamente à síndrome metabólica e apenas o fumo e a altura materna permaneceram no modelo de análise. Além disso, o peso ao nascer, retardo de crescimento intra-uterino ou prematuridade não se mostraram associados à síndrome metabólica. Por outro lado, a amamentação por seis ou mais meses apresentou RR 1,90, p= 0,07 de síndrome metabólica, após ajuste por sexo renda familiar ao nascer, fumo materno na gestação e altura materna.

Na Tabela 3, os resultados da análise entre os homens mostram, que filhos de mães de cor preta tiveram menor risco de SM, RR 0,35(0,13-0,96) p= 0,04, na análise bruta,

perdendo a significância estatística quando ajustado para as outras variáveis do primeiro nível. Com relação à escolaridade, filhos de mães que tinham 5-8 anos de escolaridade tiveram um RR 0,47 (IC 95% 0,24-0,92), comparados aos filhos de mães com menor escolaridade. Idade e altura maternas, renda familiar ao nascer e fumo materno não estiveram associadas à SM . Por outro lado, aqueles com mães de maior índice de massa corporal pré-gestacional tinham um risco cerca de duas vezes maior de SM [RR 2,40 (IC 95%0,97-5,95), p= 0,04]. Nenhuma das variáveis relacionadas ao peso ao nascer esteve significativamente associada à SM entre os homens. A amamentação, assim como nas mulheres esteve positivamente associada a SM, com RR 2,09(IC 95% 0,94-4,65).

DISCUSSÃO

Os estudos iniciais da hipótese da origem fetal de doenças foram criticados em virtude das elevadas perdas de follow-up das coortes históricas, do pequeno impacto em termos individuais,^{13, 30} além de erros metodológicos, principalmente no que diz respeito à suscetibilidade para confundimento residual.⁸ Isso faz com que sejam necessários estudos cuidadosos, com pequenas perdas de acompanhamento e ajustes apropriados para fatores de confusão, que é o diferencial deste estudo.

No tocante aos resultados, ao contrário de revisões na literatura, não foi encontrada associação entre síndrome metabólica e baixo peso ao nascer ou características maternas.²⁵ Nesta população o crescimento intra-uterino esteve positivamente associado com a prevalência de obesidade aos 23 anos de idade, para cada aumento de 1 escore z no peso ao nascer de acordo com a idade gestacional a prevalência de obesidade aos 23 anos aumentou em 20% (p=0,04). Resultados similares têm sido observados em análises realizadas em outros acompanhamentos desta coorte.²⁸ A obesidade, por outro lado, está fortemente

associada com a ocorrência de síndrome metabólica nesta mesma população (informação pessoal do autor).

Outra possível explicação para a ausência de associação entre crescimento intra-uterino e síndrome metabólica pode ser devido ao fato de os indivíduos não terem sido acompanhados por tempo suficiente para o aparecimento do efeito da programação fetal sobre os componentes da síndrome metabólica.

Em relação ao IMC, a literatura mostra resultados conflitantes, com mães obesas²⁹ e de baixa estatura associados à maior morte por DVC e baixo IMC materno associado com resistência insulínica (RI) precocemente nos filhos.¹² Além disso, a maior parte dos estudos foi realizada com mães expostas à fome ocasional, em período de guerra, o que seria diferente dos países em desenvolvimento como o nosso, onde a exposição pode ser mais constante e menos aguda. Em recente revisão sistemática, Victora e cols.²⁶ encontraram que a associação de desnutrição materna e indicadores de doenças do adulto em países de renda baixa e média-baixa é menos clara: o peso aumentado ao nascer e na infância foram positivamente associados com IMC na idade adulta e, em menor extensão, com pressão arterial, mas não com níveis de glicemia. O baixo peso ao nascer e desnutrição na infância foram fatores de risco para maiores níveis de glicemia, pressão arterial e um perfil lipídico desfavorável apenas quando ajustadas para IMC e altura do adulto, sugerindo que o rápido ganho de peso pós-natal, especialmente após a infância, estava ligado a essas condições ao invés da nutrição intra-uterina.

Finalmente, o efeito positivo da amamentação sobre a ocorrência de síndrome metabólica é de mais difícil explicação. Em uma revisão sistemática e meta-análises sobre o efeito a longo prazo da amamentação, Horta e colaboradores¹¹concluíram que os efeitos são benéficos sobre a pressão arterial, risco de diabetes do tipo 2, obesidade e colesterol

total. Mas em recente estudo controlado da associação entre amamentação exclusiva, crescimento e adiposidade corporal aos 6 anos, na Bielo-Rússia, Kramer ¹⁴ não encontrou benefício adicional da amamentação exclusiva sobre esses parâmetros. Essa associação é particularmente instigante, pois nessa mesma amostra a prevalência de obesidade aos 23 anos não esteve associada com a duração da amamentação.

Concluindo este estudo com uma amostra da coorte de nascimento de Pelotas aos 23 anos, em relação aos efeitos do crescimento intra-uterino e amamentação sobre a ocorrência de síndrome metabólica, foi encontrado apenas associação positiva entre amamentação e síndrome metabólica, que não estava associada a maior ganho de peso até a idade adulta.

Tabela 1. Prevalência de Síndrome Metabólica pelo critério do NCEP-ATP III, de acordo com características precoces na coorte de 1982 de Pelotas, aos 23anos.

Variável	Número	Prevalência (%)	Risco Relativo
Sexo		p= 0,04	
Feminino	625	5,9	1,00
Masculino	684	9,5	1,61(1,01-2,56)
Cor da pele da mãe		p= 0,21	
Branco	1059	8,3	1,00
Preta	250	5,4	0,65(0,33-1,29)
Escolaridade materna em anos		p= 0,54	
0 - 4	428	8,9	1,00
5 - 8	588	6,7	0,76(0,45-1,28)
≥ 9	292	8,4	0,94(0,54-1,65)
Renda familiar ao nascer		p = 0,96	
Tercil inferior	423	8,0	1,00
Tercil médio	503	7,5	0,93(0,53-1,62)
Tercil superior	383	8,0	0,99(0,57-1,74)
Idade materna em anos		p = 0,32	
< 20	196	7,2	1,00
20 - 29	767	8,9	1,23(0,61- 2,47)
≥ 30	396	6,1	0,84(0,39-1,83)
Tabagismo materno na gestação		p= 0,05	
Não fumou	832	6,8	1,00
Fumou 1-14 cigarros/dia	374	11,3	1,66(1,05-2,64)
Fumou 15 ou mais cigarros/dia	103	4,6	0,67(0,22-2,04)
IMC materno pré-gestacional		p= 0,24*	
<20,00	247	5,3	1,00
20-24,9	614	6,4	1,15(0,60-2,23)
≥ 25	272	8,5	1,50(0,74-3,03)
Altura materna		p= 0,22	
Tercil inferior	447	6,9	1,00
Tercil médio	467	6,7	0,98(0,55-1,74)
Tercil superior	379	10,1	1,46(0,85- 2,52)
Peso ao nascer em quilogramas		p= 0,72	
≤ 2500	149	6,8	1,00
2501-3000	452	6,9	1,03(0,44-2,42)
> 3000	708	8,2	1,21(0,55-2,70)
Prematuridade		p= 0,33	
Não	1021	8,0	1,00
Sim	55	4,1	0,52(0,13-2,04)
Pequeno para a idade gestacional		p=0,60	
Não	750	7,9	1,00
Sim	371	7,0	0,89(0,56-1,40)
Amamentação (meses)		p= 0,23	
<1	284	5,2	1,00
1-2,9	359	6,5	1,24 (0,60-2,54)
3-5,9	321	9,0	1,72(0,86-3,45)
≥ 6	394	9,7	1,86(0,96- 3,61)

a estimativa da prevalência foi ponderada para a sobre representação de nascidos com retardo de crescimento intra-uterino. * p de tendência

Tabela 2. Prevalência de Síndrome Metabólica por NCEP-ATP III, bruta e ajustada por fatores maternos, peso ao nascer e amamentação nas mulheres da coorte de 1982 de Pelotas aos 23 anos.

Variável	Bruto	Ajustado
Cor da pele da mãe	p= 0,53	p=0,96#
Branco	1,00	1,00
Preta	1,34(0,53-3,39)	0,98(0,38-2,49)
Escolaridade materna em anos	p=0,87	p=0,45#
0-4	1,00	1,00
5-8	1,27(0,51-3,15)	1,82(0,71-4,66)
≥ 9	1,10(0,40-3,00)	1,77(0,38-8,24)
Renda familiar ao nascer	p=0,30	p=0,13 #
Tercil Inferior	1,00	1,00
Tercil Médio	0,50(0,20-1,25)	0,40(0,16-1,00)
Tercil Superior	0,63(0,26-1,50)	0,46(0,11-1,86)
Idade materna em anos	p=0,53	p=0,41#
<20	1,00	1,00
20-29	1,03(0,51- 2,09)	1,49(0,42-5,27)
≥30	0,75(0,34-1,67)	0,85(0,21-3,46)
Tabagismo materno na gestação	p=0,16	p=0,14 ^{&}
Não fumou	1,00	1,00
Fumou 1-14 cigarros/dia	2,01(0,95-4,27)	1,99(0,96- 4,16)
Fumou mais de 15 cigarros/dia	0,74(0,10-5,46)	0,69(0,09-5,32)
IMC materno pré-gestacional	p=0,73*	p= 0,95* [@]
<20,0	1,00	1,00
20-24, 9	0,81(0,30-2,17)	0,87(0,31-2,45)
≥ 25	0,80(0,25-2,54)	0,96(0,30-3,07)
Altura materna	p=0,37	p= 0,17 [@]
Tercil inferior	1,00	1,00
Tercil médio	1,68(0,60-4,72)	2,01(0,75-5,42)
Tercil superior	2,12(0,75- 5,98)	2,63(0,95-7,30)
Peso ao nascer em quilogramas	p=0,74*	p= 0,79*
≤ 2500	1,00	1,00
2501-3000	1,25(0,38-4,05)	1,29(0,38-4,39)
> 3000	1,30(0,44-3,82)	1,30(0,39-4,28)
Pequeno para a idade gestacional	p=0,79	p= 0,72*
Não	1,00	1,00
Sim	0,90(0,42-1,93)	0,86(0,39-1,94)
Peso ao nascer pela idade gestacional (score z)	p= 0,92*	p= 0,73**
Tercil inferior	1,00	1,00
Tercil médio	0,96(0,39-2,37)	0,96(0,39-2,39)
Tercil superior	1,04(0,44-2,50)	1,16(0,50-2,73)
Amamentação em meses	p=0,09*	p= 0,07**
<1	1,00	1,00
1-2, 9	0,86 (0,21-3,51)	0,72(0,17-3,09)
3-5, 9	3,00(1,03-8,79)	2,80(0,93-8,39)
≥ 6	2,06(0,68- 6,18)	1,90(0,65-5,55)

* p categórico# ajustado por cor, renda, escolaridade e idade materna [&]ajustado por renda ao nascer [@]ajustado por renda ao nascer e fumo na gestação *ajustado por renda ao nascer, fumo na gestação e altura maternal.

Tabela 3. Prevalência de Síndrome Metabólica por NCEP-ATP III, bruta e ajustada por fatores maternos, peso ao nascer e amamentação nos homens da coorte de 1982 de Pelotas aos 23 anos.

Variável	Bruto	Ajustado
Cor da pele da mãe	p= 0,04	p=0,08#
Branco	1,00	1,00
Preta	0,35(0,13-0,96)	0,40(0,14-1,12)
Escolaridade materna em anos	p=0,20	p=0,09*#
0-4	1,00	1,00
5-8	0,56(0,29-1,08)	0,47(0,24-0,92)
≥ 9	0,90(0,46-1,76)	0,73(0,29-1,85)
Renda familiar ao nascer	p=0,42*	p=0,43*#
Tercil Inferior	1,00	1,00
Tercil Médio	1,44(0,71-2,95)	1,47(0,69-3,15)
Tercil Superior	1,38(0,66-2,88)	1,32(0,49-3,52)
Idade materna em anos	p=0,56*	p=0,55*#
<20	1,00	1,00
20-29	1,10(0,51- 2,09)	1,10(0,48-2,54)
≥30	0,85(0,34-1,67)	0,85(0,32-2,22)
Tabagismo materno na gestação	p=0,24	p=0,24&
Não fumou	1,00	1,00
Fumou 1-14 cigarros/dia	1,54(0,86-2,78)	1,51(0,84- 2,68)
Fumou mais de 15 cigarros/dia	0,65(0,17-2,40)	0,61(0,17-2,21)
IMC materno pré-gestacional	p=0,20*	p= 0,04*#&
<20,0	1,00	1,00
20-24, 9	1,25(0,56-2,79)	1,57(0,66-3,76)
≥ 25	1,60(0,76-3,37)	2,40(0,97-5,95)
Altura materna	p=0,37	p= 0,53&
Tercil inferior	1,00	1,00
Tercil médio	0,71(0,34-1,49)	0,76(0,36-1,61)
Tercil superior	1,18(0,62-2,23)	1,13(0,58-2,21)
Peso ao nascer em quilogramas	p=0,64*	p= 0,91@
≤ 2500	1,00	1,00
2501-3000	0,84(0,26-2,74)	1,16(0,28-4,75)
> 3000	1,04(0,34-3,15)	1,14(0,30-4,39)
Pequeno para a idade gestacional	p=0,60	p= 0,78@
Não	1,00	1,00
Sim	0,86(0,49-1,51)	0,92(0,50-1,68)
Peso ao nascer pela idade gestacional (score z)	p= 0,15*	p= 0,26*#@
Tercil inferior	1,00	1,00
Tercil médio	0,95(0,46-1,98)	0,98(0,46-2,07)
Tercil superior	1,57(0,84-2,93)	1,47(0,75-2,87)
Amamentação em meses	p=0,18*	p= 0,04*#@
<1	1,00	1,00
1-2, 9	1,30 (0,56-3,06)	0,92(0,37-2,24)
3-5, 9	1,14(0,45-2,88)	1,08(0,42-2,75)
≥ 6	1,81(0,80- 4,10)	2,09(0,94-4,65)

* p categórico# ajustado por cor, renda, escolaridade e idade materna & ajustado por cor e escolaridade maternas @ ajustado por cor, escolaridade e índice de massa corporal materno. .

REFERÊNCIAS:

1 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486-97.

2 Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.

3 Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj* 1995;311(6998):171-4.

4 Barker DJ. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):322-4.

5 Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36(1):62-7.

6 Boney CMV, A; Tucker, R; Vohr, B. R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):290-6.

7 Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* 2000;43(1):54-60.

8 Cole TJ. Modeling postnatal exposures and their interactions with birth size. *J Nutr* 2004;134(1):201-4.

9 Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Cox V, Osmond C, Barker DJ, et al. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med* 1998;15(3):220-7.

10 Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35(7):595-601.

11 Horta B, Bahl R, Martines J, Victora C. Evidence on the long- term effects of breastfeeding: systematic review and meta-analyses: WHO; 2007.

12 Jaddoe VW, Witteman JC. Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol* 2006;21(2):91-102.

- 13 Kramer MS. Invited commentary: association between restricted fetal growth and adult chronic disease: is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol* 2000;152(7):605-8.
- 14 Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1717-21.
- 15 Luo Z; C.Fraser W D;Julien P; Deal C. L;Audibert F;Smith GNXXWM. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: Programming by oxidative stress? *Med Hypotheses* 2006;66(1):38-44.
- 16 Martin RM, Gunnell D, Smith GD. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;161(1):15-26.
- 17 McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Bmj* 1994;308(6934):942-5.
- 18 Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- 19 Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1043-54.
- 20 Owen CG, Whincup PH, Gilg JA, Cook DG. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;327(7425):1189-95.
- 21 Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1081-9.
- 22 Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351(9097):173-7.
- 23 Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000;84(6):595-8.
- 24 Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001;185(1-2):93-8.
- 25 Silveira VM, Horta BL. [Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis.]. *Rev Saude Publica* 2008;42(1):10-8.

26 Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371(9609):340-57.

27 Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):237-42.

28 Victora CG, Sibbritt D, Horta BL, Lima RC, Cole T, Wells J. Weight gain in childhood and body composition at 18 years of age in Brazilian males. *Acta Paediatr* 2007;96(2):296-300.

29 Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 2004;114(1):e29-36.

30 Wilcox AJ. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1233-41.

31 Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59(5):624-32.

ANEXOS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 1

Investigador responsável: Dr. Cesar Gomes Victora
Departamento de Medicina Social-UFPEL

Concordo em participar do estudo “*Saúde de Adolescentes Nascidos em Pelotas, RS, em 1982*”. Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1982, e que residam na cidade participarão voluntariamente do estudo.

PROCEDIMENTOS: Fui informado que a entrevista será realizada em duas etapas. Na primeira etapa, eu irei responder um questionário sobre trabalho, escolaridade e outras questões gerais. Na segunda, que tem questões mais pessoais, não será colocado o meu nome. Depois dos questionários, minha pressão arterial, função pulmonar e meu peso e medidas serão verificados e anotados.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES A COLETA DE SANGUE: Fui informado de que a coleta dessas medidas não oferece nenhum risco e não causa dor alguma.

BENEFÍCIOS: Os resultados da medida da pressão arterial e da função pulmonar me serão fornecidos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento e isto não acarretará nenhum prejuízo para mim.

DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

ASSINATURA:

DATA: __ __ / __ __ / 2004

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O jovem compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 2

Investigador responsável: Dr. Cesar Gomes Victora
Departamento de Medicina Social-UFPEL

Concordo em participar do estudo “*Saúde de Jovens Nascidos em Pelotas, RS, em 1982*”. Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1982, e que residam na cidade participarão voluntariamente do estudo.

PROCEDIMENTOS: Fui informado que será coletada uma amostra do meu sangue utilizando material estéril e descartável no procedimento de coleta. No meu sangue será medido o nível de glicose, além de ser extraído DNA das células do meu sangue. O DNA e o sangue serão armazenados em um arquivo, devidamente cadastrados e mantidos pelo Centro de Epidemiologia da UFPEL, para que no futuro possam ser analisados com o objetivo de se estudar as doenças mais comuns na nossa população. Será também verificado qual é o grupo sanguíneo do meu sangue. Fui informado que as informações referentes ao meu DNA e ao meu sangue não serão repassadas a outras pessoas sem a minha autorização.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES A COLETA DE SANGUE: Fui informado de que a coleta de sangue será realizada com material descartável, portanto, sem riscos de contaminação. Também fui avisado que, em algumas pessoas, pode aparecer algum hematoma que desaparecerá no prazo máximo de uma semana.

BENEFÍCIOS: Os resultados dos exames de glicose e tipagem sanguínea serão fornecidos por escrito logo após a sua realização, ainda na minha presença.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

ASSINATURA:

DATA: __ __ / __ __ / 2005

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O jovem compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E PRÉ-INFORMADO 3

Concordo em participar do estudo “*Saúde de Jovens Nascidos em Pelotas, RS, em 1982*”. Estou ciente de que todas as pessoas nascidas em Pelotas, em 1982, e que residam na cidade participarão voluntariamente do estudo.

PROCEDIMENTOS: Fui informado que será coletada uma amostra do meu sangue utilizando material estéril e descartável no procedimento de coleta. No meu sangue será medido o nível de glicose, insulina, colesterol e triglicérides. Fui informado que as informações referentes ao meu sangue não serão repassadas a outras pessoas sem a minha autorização.

RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES A COLETA DE SANGUE: Fui informado de que a coleta de sangue será realizada com material descartável, portanto, sem riscos de contaminação. Também fui avisado que, em algumas pessoas, pode aparecer algum hematoma que desaparecerá no prazo máximo de uma semana.

BENEFÍCIOS: Os resultados dos exames, se alterados, me serão comunicados pela médica responsável pela coleta, Dra. Vera Maria Freitas da Silveira, sendo encaminhados ao Ambulatório de Endocrinologia da Universidade Federal de Pelotas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

DESPESAS: Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos.

CONFIDENCIALIDADE: Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

ASSINATURA:

DATA: __ __ / __ __ / 2005

DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR: Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e respondi em sua totalidade. O jovem compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR: _____

RESUMO DO MANUAL DE INSTRUÇÕES

AGORA EU GOSTARIA DE FAZER ALGUMAS MEDIDAS COMO PESO E ALTURA

358) Peso do/a jovem:

- Verificar se a balança está zerada.
- O/A jovem deve subir no centro da plataforma da balança, com o peso do corpo distribuído entre os dois pés. O peso aparecerá no visor.
- O jovem deve estar vestido com o mínimo de roupa possível e deve ser registrada a roupa que está sendo usada. Por exemplo: calça jeans, camiseta de malha de manga comprida e blusão de lã fino.
- Fazer a leitura do peso em voz alta e, a seguir, registrar imediatamente no questionário.

Marque as roupas que o entrevistado (a) usava durante as medidas e coloque no questionário o peso em gramas correspondente a cada roupa usada pelo/a entrevistado/a.

Roupa	Peso (g)
Calça de abrigo	400
Calça de brim	600
Calça de tecido fino	300
Saia de brim	300
Saia de tecido fino	200
Bermuda de brim	300
Bermuda de tecido fino	200
Vestido	300
Vestido de tecido fino	200
Camisa ou camiseta	200
Moleton	400
Blusão de linha ou lã fina	300

PARA MULHERES

359) SE A JOVEM ESTÁ GRÁVIDA ANOTE: Quantos meses de gestação tu estás? ___ ___ meses

360) SE A JOVEM TEVE BEBÊ RECENTEMENTE: Há quantos meses tu ganhaste neném? ___ ___ meses

Anote conforme resposta da entrevistada.

361) Altura do/a jovem:

O/A jovem deve estar descalço (ou com meias finas, no máximo) vestindo pouca roupa de forma que a posição do corpo possa ser vista. Deve ficar em pé, em uma superfície plana, formando um ângulo reto com o estadiômetro.

Posicionar o estadiômetro junto da parede.

Solicitar que o/a jovem posicione-se de costas para o estadiômetro, com os pés paralelos e os tornozelos unidos.

- Assegurar-se que as nádegas e as costas estejam tocando no aparelho e, os braços estejam caídos ao longo do corpo.
- Pedir ao jovem olhar para a frente posicionando sua cabeça de forma que a parte exterior da órbita ocular esteja no mesmo plano do orifício do ouvido.
- Baixar lentamente a haste móvel do aparelho até tocar o topo da cabeça em sua parte média, sem empurrar a cabeça para baixo.
- Segurar firmemente a haste móvel do aparelho enquanto o/a jovem afasta-se do estadiômetro.
- Fazer a leitura em voz alta e anotar no momento da coleta. A medida é registrada com aproximação de 0,1 cm Por exemplo: 145,3 cm, 142,7cm ou 173,0cm.

362) Circunferência da cintura do/a jovem:

- A medida não deve ser feita sobre a roupa.
- O/A jovem fica em pé com os braços relaxados ao lado do corpo e os pés juntos.
- A fita é colocada no plano horizontal ao nível da cintura natural, parte mais estreita do tronco.
- É necessário um assistente para auxiliar a posicionar a fita no plano horizontal.
- O ponto inicial da fita (zero) deve estar acima do valor medido.

- Se houver dificuldade para identificar a parte mais estreita da cintura (especialmente em mulheres obesas), a circunferência deve ser medida no plano horizontal no ponto identificado entre a última costela e a crista ilíaca.
- A medida deve ser tomada ao final de uma expiração normal, sem comprimir a pele.
- Deve ser registrada com precisão de 0,1 cm.

:

364) Pressão arterial² do/a jovem: 364a. Sistólica: ____ 364b. Diastólica: ____ 364c. Pulso: ____

Dizer ao entrevistado que vai medir sua pressão e seu pulso com um aparelho digital colocado no punho (o nome do aparelho é esfigmomanômetro), por duas vezes (uma no início da entrevista e outra ao final).

Explique ao entrevistado que dirá para ele se a pressão está dentro da faixa do normal ou se está um pouco acima dessa faixa. Deixe claro que se essa pressão estiver acima da faixa normal, não quer dizer que ele está com pressão alta (ou que seja um hipertenso). Para dizermos que alguém é hipertenso é preciso várias medidas da pressão arterial, em dias e horas diferentes. Explique a ele que se sua pressão naquele momento estiver acima da faixa normal ele deverá procurar um médico para acompanhar sua pressão com outras medidas.

A pressão tem dois valores: a chamada pressão máxima (que é o valor maior) e a pressão mínima (valor menor). Se qualquer um desses valores estiver igual ou acima do valor abaixo mencionado, pode ser considerada pressão acima do limite normal (não precisam estar alterados os dois valores para ser considerada pressão acima da faixa normal).

PULSO - para o pulso é a mesma coisa, ou seja, se o pulso estiver acima ou abaixo de 60 a 100, diga para o entrevistado que o pulso dele está fora dessa faixa de normalidade, mas que somente depois de um médico medir várias vezes o pulso poderá avaliar melhor a medida do pulso.

SEMPRE UTILIZE O VALOR DA PRESSÃO ARTERIAL E DO PULSO DA SEGUNDA MEDIDA PARA VER SE ESTÁ FORA DA FAIXA DE NORMALIDADE!!!!!!!

VALORES NORMAIS DE PRESSÃO EM ADULTOS:

VALORES NORMAIS DE PULSO:

60 a 100

ANOTE SEMPRE COM TRÊS DÍGITOS OS VALORES DA PRESSÃO E DO PULSO: por exemplo, se ler no aparelho “120 por 70”, anote 120 por 070; se ler o valor do pulso de 60, anote 060.

NO CARTÃO ANOTE A ÚLTIMA MEDIDA DE PRESSÃO, OS VALORES DA QUESTÃO 364, Pressão arterial².

IMPORTANTÍSSIMO – se houver variação na pressão arterial para mais ou para menos de 30 mm entre a primeira e a segunda medida, em qualquer um dos valores da pressão (máxima ou mínima), o entrevistador deverá medir a pressão pela terceira vez. Anote no questionário quando isso acontecer e escreva as três medidas ou quantas forem necessárias. Por exemplo: Se a medida¹ do entrevistado der 091 por 046 mm Hg e a medida² der 140 por 060, veja que há uma diferença grande entre a medida¹ e a medida² (140 – 91= 49). Esse 49 é maior do que 30 mm Hg. Portanto, meça a terceira vez e anote abaixo.

Se consistentemente seu aparelho apresenta essas diferenças, converse com a supervisora, pois pode ser problema do aparelho.

TÉCNICA DE MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL E DO PULSO

- √ O entrevistador deverá medir a pressão do <NOME> no início e no final da entrevista. Se o <NOME> estiver fazendo algum exercício peça para o mesmo ficar parado por 5 minutos antes de medir a pressão.

- √ O < NOME> deve estar sentado, apoiar o braço em uma mesa, ou em outro lugar, desde que o aparelho fique na mesma altura do coração (às vezes, o braço pode ser apoiado na própria caixa do aparelho para ficar na altura certa).
- √ O <NOME> não deve conversar nem movimentar o braço, enquanto o entrevistador está medindo a pressão.
- √ O aparelho será colocado um dedo abaixo da prega que passa na base da mão, face interna do punho direito, com o monitor do aparelho voltado para o entrevistador. Se o <NOME> tiver qualquer problema no braço direito (gesso, alguma ferida, problema congênito, etc.) meça no outro braço e anote no questionário.
- √ O manguito do esfigmomanômetro deve estar bem firme no punho do <NOME>.

→ **ATENÇÃO:** depois de o aparelho estar colocado na posição certa, aperte o botão roxo do aparelho (ON/OFF); aparecerá 888 em duas linhas; espere até aparecer o número zero no monitor. Imediatamente, aperte o botão lilás (START) e o manguito do aparelho vai começar a insuflar. Ao atingir o máximo da insuflação, o aparelho começará a desinsuflar. Finalmente, aparecerá no monitor do aparelho o valor da pressão máxima e o da mínima (por exemplo, 135 e 84, respectivamente). Alternadamente com o valor da pressão, aparecerá um número sozinho que é o valor do pulso (aparecerá a letra P). Os valores da pressão continuarão aparecendo, alternadamente, com o do pulso. Anote os valores da pressão e do pulso e aperte o botão roxo para desligar o aparelho (ON/OFF). O botão superior do aparelho em azul claro é o botão da memória do aparelho. IGNORE ESSE BOTÃO. Se o entrevistador apertar esse botão sem querer, durante a medida, desligue o aparelho no botão roxo e faça tudo de novo.

→ **ATENÇÃO: MENSAGENS DE ERRO NO APARELHO:**

EE: significa que o aparelho deve ser mais insuflado. O aparelho deve fazer isso automaticamente; se não o fizer aperte o botão roxo de ligar e desligar (ON/OFF) e comece de novo a medida.

E: pode ser devido a movimento do braço ou porque o <NOME> está falando. Também pode significar que o aparelho não está detectando o pulso. O aparelho pode estar solto no punho; cuidar para fixar o aparelho com o velcro sem que fique folga entre o manguito do aparelho e o punho da pessoa.

E E: dois E (em duas linhas). Deve ter havido hiperinsuflação; tente desligar e ligar de novo o aparelho.

⊛ um símbolo parecido com esse é sinal de que as pilhas estão fracas e devem ser mudadas.

RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

Localização da coorte: Em 2004 foi iniciada a busca dos participantes da coorte, utilizando os endereços anteriores, um censo escolar, cadastro do cartão SUS, lista dos vestibulandos da UFPEL, além de listas telefônicas.

Treinamento de entrevistadores: Entrevistadores com experiência em outros estudos foram avaliados pela equipe de pesquisa e realizaram treinamento teórico-prático de aproximadamente 40 horas, com leitura do questionário e manual de instruções, além da realização de medidas antropométricas, pressão arterial e espirometria. Foram realizadas entrevistas simuladas e medições entre os próprios candidatos.

O primeiro treinamento foi realizado entre os dias 27/09/2004 e 04/10/2004. Em função da desistência ou demissão de alguns entrevistadores houve a necessidade da realização de mais três treinamentos (11/2004 e 03 e 04/2006). De um total de 24 pessoas aprovadas no treinamento, 12 permaneceram até o final do estudo.

Coleta de dados: O trabalho de campo aconteceu no período de 25/10/2004 a 31/08/2005, com entrevistas no domicílio dos participantes e, em alguns casos, no escritório central. Cerca de 20 homens estavam no presídio de Pelotas e foram entrevistados, examinados e coletaram amostras de sangue no local. No final da entrevista, todos eram convidados a comparecer ao local da coleta de sangue; aos que recusaram após contatos telefônicos em várias ocasiões foi oferecida a possibilidade de fornecer um amostra de sangue em papel-filtro, para o banco de DNA (82 amostras). O sangue era centrifugado no momento da coleta, o soro era separado em 3 amostras e guardado em freezer a -80 para futuras análises. A glicemia era coletada por punção digital no mesmo dia da coleta de sangue, ou, em caso de recusa, na casa do participante e o resultado era fornecido por escrito, junto com o da tipagem sanguínea. Do início de agosto ao final de outubro de 2006 uma amostra de soro de

cada participante foi descongelada, sendo separada em dois tubos, por dois bolsistas do Laboratório de Fisiologia Molecular da UFPEL, sob coordenação da Professora Isabel Oliveira e do doutorando Aydin Nazmi para as análises de proteína C reativa ou triglicérides e HDL colesterol e re-estocadas em freezer a -20 °C. Em XX uma amostra foi encaminhada para um laboratório comercial, onde foram analisadas.

Digitação: A digitação dos dados iniciou a partir de janeiro de 2005, com dupla digitação, em dois turnos diários. Foi criado um banco em Epi-Info 6.0, feita validação e em caso de inconsistência entre as duas digitações, os questionários originais eram conferidos. A digitação dupla do banco de soro para este estudo foi feita por uma bolsista de iniciação científica, com checagem e validação, em Epi-Info. Inconsistências eram conferidas pela doutoranda na lista do laboratório.

Controle de qualidade: No trabalho de campo foi feita uma versão curta da entrevista em 10% dos casos, no domicílio ou por telefone. Em relação às amostras de sangue para este trabalho, a cada lote de 30 amostras foi feito um controle (Bio-Rad, do Programa Nacional de Controle de Qualidade-PNCQ).

Coordenação do trabalho de campo: Gicele Minten, Mario Azevedo Jr, Aydin Nazmi, Celene Longo, Vera Silveira, Vera Vieira.

O relatório completo pode ser consultado no site da coorte (www.epidemio-ufpel.org.br).

CARTA AOS AUTORES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PESQUISAS EM EPIDEMIOLOGIA

Pelotas October 16, 2006.

Dear Dr.Vanhala,

I am a PhD student in the Postgraduate Programme in Epidemiology,
Universidade Federal de Pelotas.

I am currently conducting a meta-analysis on birth weight and metabolic syndrome, and your manuscript: Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult, in Int J Obesity, 1999 seems to have data that I can incorporate in this meta-analysis.

Would it be possible to send me the crude and adjusted (confounding by socioeconomic status) odds ratio and its confidence interval for metabolic syndrome (NCEP-ATPIII, comparing those subjects whose birth weight was <2500g (<5,5 pounds), with those who weighted > 3400 (>7,5 pounds)?

Sincerely

Vera Maria Freitas a Silveira, MD, MsC,
Associated Professor Federal University of Pelotas, Brazil
e-mail: veramfs@terra.com.br

INFORMATIVO PARA A IMPRENSA

A Síndrome Metabólica é um conjunto de fatores de risco para doenças cardíacas e diabetes. Em geral é descrita como a ocorrência simultânea de três dos seguintes componentes: colesterol HDL baixo, gordura localizada na região abdominal, aumento de triglicérides, da glicemia ou da pressão arterial.

Em estudo realizado com informações coletadas no acompanhamento de 2004/2005, da corte de 1982, cerca de 1200 participantes da coorte tiveram seu sangue analisado para avaliar os componentes da Síndrome Metabólica.

Sessenta e três por cento dos estudados foram considerados sedentários no lazer e a prevalência de obesidade foi 9% e de sobrepeso 20%. Entre as mulheres, as alterações mais encontradas foram a obesidade abdominal (13%) e o HDL baixo(28% e entre os homens as principais alterações foram a elevação da pressão arterial(33%), da glicemia(21%) e dos triglicérides(18%).

A prevalência de Síndrome Metabólica foi de 6,8%, sendo quase duas vezes maior entre os homens, comparados com as mulheres e entre os homens mais ricos e as mulheres mais pobres. Estes achados são comparáveis aos de outro estudo realizado no Brasil.

A obesidade foi o principal fator de risco para Síndrome Metabólica, com risco 15vezes maior para os homens e 28 vezes maior para as mulheres. Se fosse eliminada a obesidade, haveria uma redução de 34-47% da Síndrome Metabólica.

É preocupante que uma população tão jovem já apresente alguns dos principais fatores de risco cárdio-circulatórios.