



Tatiany Cristine da Silva

MARCADORES DE RISCO PARA O DIABETE MELITO INFANTIL
– um estudo de caso controle em crianças de zero a 10 anos –

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, projeto MINTER (FMB-UNESP/ESCS-FEPECS-DF) para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Faculdade de Medicina de Botucatu

Unesp

2011

DEDICATÓRIAS

Ao **Jardel Henrique**, meu marido, sua presença é essencial em minha vida, seu companheirismo sua dedicação, me proporciona viver intensamente o verdadeiro amor.

Ao meu pai **Luis Humberto** que me possibilitou realizar meus estudos e me ensinou nunca desistir de meus objetivos e trabalhar intensamente para realizá-los

À minha mãe **Maria das Dores**, que sempre me incentivou.

À minha irmã **Daianny Cristine** pelo apoio e amizade.

A todos que me incentivaram a iniciar o mestrado.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que tornaram possível a realização deste trabalho e, em particular:

Aos profissionais do Hospital Regional da Asa Sul que me permitiram e me apoiaram na coleta de dados

Ao **Prof. Dr. Adriano Dias**, pelo apoio demonstrado e pela confiança em meu trabalho.

As minhas colegas de trabalho **Cléria Soares e Maria Aparecida** que muito contribuíram para realização deste trabalho.

As minhas colegas de turma do mestrado: Cláudia Vicari, Rosane Viana e Marta de Betânia pelo apoio e compreensão.

Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia: em especial a Ana pela presteza e boa vontade em me ajudar nas mais diversas ocasiões.

À **Beth Rabelo**, pelos trabalhos de editoração, organização gráfica e bibliográfica deste trabalho.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

À Prof^ª Dr^ª Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Responsável pela minha iniciação científica. Este trabalho é o resultado do seu incentivo, perseverança e investimento em minha pessoa. O meu reconhecimento e gratidão.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

A recompensa de uma coisa bem feita é de tê-la feito.

Ralph Waldo Emerson

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação gráfica dos fatores de risco independentes na análise multivariada, com os respectivos valores de OR e IC 95%, para a ocorrência de DM entre zero e 10 anos.....	63
-----------------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização da amostra – gênero, idade, peso, estatura e IMC atuais.....	59
Tabela 2	Marcadores dos recém-nascidos (RN) – peso, comprimento e Índice Ponderal (IP) e tempo de aleitamento.....	60
Tabela 3	Marcadores maternos – classes de IMC, tipo de parto e presença de DMG e Hipertensão arterial.....	61
Tabela 4	Análise de regressão uni e multivariada para os marcadores maternos – classes de IMC, cesárea e presença de DMG e hipertensão arterial.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácidos graxos
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CA	Circunferência abdominal fetal
CI	<i>Confidence Interval</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMG	<i>Diabetes mellitus</i> gestacional
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
GDM	<i>Gestational Diabetes Mellitus</i>
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice ponderal
OD	<i>Odds ratio</i>
PG	Perfil glicêmico
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
RN-GIG	Recém-nascido de peso grande para a idade gestacional
RN-PIG	Recém-nascido de peso pequeno para a idade gestacional
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicérides
TTG	Teste de Tolerância à Glicose

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....	14
Programação fetal – enfoque no <i>Diabetes mellitus</i>	14
ABSTRACT.....	17
INTRODUÇÃO	18
OBJETIVO.....	19
MÉTODO.....	20
RESULTADOS.....	21
HIPERGLICEMIA MATERNA	22
NUTRIÇÃO E METABOLISMO INTRAUTERINO.....	24
INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS, IMUNOLÓGICOS E AMBIENTAIS	26
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS	31
CAPÍTULO II.....	38
Marcadores de risco para o <i>Diabetes mellitus</i> infantil	38
– um estudo de caso controle em crianças de zero a 10 anos –	38
RESUMO	40
ABSTRACT.....	41
INTRODUÇÃO	42
OBJETIVO.....	44
MÉTODO.....	45
RESULTADOS.....	47
DISCUSSÃO.....	49
REFERÊNCIAS	53
CONCLUSÃO	58
ANEXOS.....	64
ANEXO 1.....	65
ANEXO 2.....	66

CAPÍTULO I

Programação fetal – enfoque no *Diabetes mellitus*

Programação fetal – enfoque no *Diabetes mellitus*

Fetal Programming – focus on *Diabetes mellitus*

Tatiany Cristine da Silva^{a,b}

Iracema de Mattos Paranhos Calderon^b

^aEscola Superior em Ciências da Saúde, FEPECS, Brasília-DF, Brasil

^bPrograma de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia/Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP, Botucatu-SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista – UNESP – “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB

Projeto MINTER (FMB/UNESP-ESCS/FEPECS/SES/DF) do Programa de Pós-Graduação
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Correspondência:

Iracema de Mattos Paranhos Calderon
PG-GOM / Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP
Distrito de Rubião Jr. s/n
CEP 18618-970
calderon@fmb.unesp.br
+55 14 3811 6227

Este capítulo foi formatado conforme orientações para submissão à revista Comunicação em Ciências da Saúde.

RESUMO

A vida do conceito se inicia a partir de um conjunto de genes, que irão orquestrar o desenvolvimento de um novo indivíduo. O ambiente intrauterino é que determina como será o funcionamento desses genes. Basta uma modificação ínfima para alterar permanentemente a ação destes genes, resultando em alterações estruturais e funcionais no desenvolvimento do sistema. O *Diabetes mellitus* está relacionado com o peso ao nascer, determinado pelo meio intrauterino e por fatores genéticos. Considerando a importância do tema o artigo revisa aspectos atuais da programação fetal para o desenvolvimento do *Diabetes mellitus*. Entre eles, a predisposição genética, as características familiares e, de modo específico, o ambiente intrauterino. Entretanto, esses mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos.

Palavras-chave: programação fetal, *Diabetes mellitus* e exposição intrauterina.

ABSTRACT

The life of the infant starts as a group of genes, which will orchestrate the development of a new subject. The intrauterine environment is responsible to determine the functioning of these genes. A small change is enough to modify permanently the action of these genes, resulting in structural and functional changes in system development. *Diabetes mellitus* is related to birth weight, determined by the intrauterine environment and genetic factors. Considering the importance of this subject, the article reviews the current aspects of fetal programming to the development of *Diabetes mellitus*, among them, genetic predisposition, family characteristics and, specifically, the intrauterine environment. However, these mechanisms are not fully understood.

Key-words: fetal programming, *Diabetes mellitus*, intrauterine exposure.

INTRODUÇÃO

As alterações do ambiente intrauterino no período gestacional estendem-se para toda a vida. Este processo de modificações fetais, determinadas ainda intra-útero, é denominado de programação fetal. A vida do concepto se inicia a partir de um conjunto de genes que orquestram o desenvolvimento de um novo indivíduo e o ambiente intrauterino coordena o funcionamento genético. Uma pequena mudança neste meio tem o potencial de alterar permanentemente o trabalho destes genes, modificando a estrutura e a função do sistema em desenvolvimento¹.

Estes processos, que regem a evolução de um fenótipo individual do genoma, são chamados de “epigenética” e envolvem modificações químicas na estrutura da cromatina, seja por metilação do DNA ou acetilação das histonas, que influenciam a expressão do gene².

De interesse neste estudo, o desenvolvimento do *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) está relacionado com o peso ao nascimento, influenciado pelo ambiente nutricional intrauterino e por fatores genéticos³.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é revisar, de modo sistemático, a literatura específica, buscando atualizações sobre a programação fetal para as doenças do adulto, com enfoque no *Diabetes mellitus*.

MÉTODO

Estudo de revisão bibliográfica, iniciada pela base eletrônica de dados Medline/PubMed. As buscas foram definidas pelos seguintes cruzamentos: "fetal development"[MeSH Terms] OR ("fetal"[All Fields] AND "development"[All Fields]) OR "fetal development"[All Fields] OR ("fetal"[All Fields] AND "programming"[All Fields]) OR "fetal programming"[All Fields] AND "*Diabetes mellitus*" [All Fields], limitados a artigos de revisão dos últimos três anos (2009 a 2011).

Foram encontrados 84 artigos e selecionados 45 que continham a palavra *diabetes* no título. Dos 45 resumos avaliados, 20 foram selecionados porque contemplavam a temática "programação fetal", com enfoque no *Diabetes mellitus*. Os 20 artigos selecionados foram lidos na íntegra e, desses, alguns foram incluídos por subsidiarem os pontos destacados nesta revisão sistematizada. Outros artigos não foram incluídos, mas indicaram referências mais antigas, dessa e de outras bases eletrônicas de dados, que também foram incorporadas à versão final desta revisão sistematizada.

RESULTADOS

Os artigos selecionados para esta revisão sistematizada indicam que a programação fetal está intrinsecamente relacionada ao desenvolvimento do *Diabetes mellitus* (DM). A exposição intrauterina à hiperglicemia se reflete na modificação da atividade genética, determinando as estruturas e funções dos tecidos fetais.

Além da hiperglicemia do ambiente intrauterino, os estudos apontam outros determinantes para a origem fetal do DM, destacados neste artigo. São eles, (i) a hiperglicemia materna, com conseqüente hiperglicemia/hiperinsulinemia fetal; (ii) a nutrição e o metabolismo no ambiente intrauterino e (iii) a interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais.

HIPERGLICEMIA MATERNA

A programação fetal para o DM é conhecida graças a Jorge Pedersen e Nobert Freinkel, ao observarem que os efeitos teratogênicos causavam modificações no desenvolvimento fetal⁴. A glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos compõem o meio de cultura do feto. Pedersen destacou que o recém-nascido filho de mãe diabética tem adiposidade excessiva, decorrente de hiperglicemia materna e fetal/hiperinsulinismo fetal e do crescimento exagerado das células sensíveis à insulina. Estes fatores, presentes no ambiente intrauterino, levariam à macrossomia fetal⁵.

Estudo de coorte, prospectivo e multicêntrico, incluindo mais de 25 000 mulheres, avaliou a relação entre hiperglicemia materna e resultados adversos da gestação (HAPO *study*). Os resultados deste estudo mostraram forte associação entre o aumento dos níveis das glicemias maternas de jejum, 1 hora e 2 horas, após a sobrecarga de glicose, mesmo dentro dos limites normais, com os desfechos primários investigados – peso ao nascimento, nível sérico de peptídeo-C no cordão umbilical, ocorrência de primeira cesárea e episódios de hipoglicemia neonatal⁶.

O estudo australiano de intolerância aos carboidratos (ACHOIS *study*)⁷ randomizou 1000 mulheres para avaliar a necessidade ou não do controle da hiperglicemia materna no *Diabetes mellitus* gestacional (DMG), entre 16 e 30 semanas de gestação. Entre os 506 recém-nascidos do grupo tratado para o controle rígido da hiperglicemia materna, a taxa de complicações perinatais graves foi significativamente menor do que a observada no grupo tratado rotineiramente (524 mulheres). O risco relativo, ajustado para idade materna, raça, grupo étnico e paridade, foi de 0,33 (IC 95% de 0,14-0,75; $p = 0,01$). Apesar do peso médio ao nascimento ser ligeiramente menor no grupo de controle rígido ($3335 \pm 551\text{g}$ vs $3482 \pm 660\text{g}$; $p = 0,001$), a incidência de RN-GIG foi reduzida em 28%, a ocorrência de peso $\geq 4000\text{g}$

foi menor (10% vs 21%; $p = 0,001$), assim como os valores de glicemia ($p = 0,01$) e leptina de cordão ($p = 0,02$)⁷.

Em nosso meio, a associação do Teste de Tolerância à Glicose de 100g (TTG100g) com o perfil glicêmico (PG) identificou 13,8% de gestantes com resposta normal ao TTG e PG alterado. Estes resultados caracterizaram um grupo de mulheres não diabéticas, pois o TTG estava normal, mas que mantinham níveis de hiperglicemia, confirmados pelo PG alterado. A hiperglicemia materna se refletiu sobre o ambiente intrauterino e os recém-nascidos destas mães apresentaram a mesma incidência de macrossomia fetal e risco atribuível de morte perinatal comparável ao observado nos filhos de mães diabéticas (4,16 vs 6,12%)⁸.

A hiperglicemia materna é a base fisiopatológica das complicações para o feto e recém-nascido, que serão transmitidas por toda a vida. A glicose materna passa para o compartimento fetal por difusão facilitada e, quando a mãe faz hiperglicemia, o feto também terá hiperglicemia. Como o pâncreas fetal está formado e ativo desde a 10ª semana, haverá resposta a este estímulo, com consequente hiperinsulinemia fetal. A insulina é hormônio anabolizante que, associado ao substrato energético hiperglicêmico, determinará o crescimento exagerado do feto, com repercussões na vida intra e extra-uterinas. Tais repercussões, dependentes do metabolismo materno e fetal, definirão os riscos metabólicos e cardiovasculares da vida pós-natal^{9, 10, 11}.

NUTRIÇÃO E METABOLISMO INTRAUTERINO

Estudos epidemiológicos sugerem importante papel do ambiente não-genético no período inicial de vida para a etiologia do diabetes. Este papel não-genético pode ser inferido a partir de associações com baixo peso^{12, 13} ou peso aumentado ao nascimento¹⁴.

De acordo com a hipótese da origem fetal para as doenças do adulto, o ambiente intrauterino pode influenciar a plasticidade do desenvolvimento fetal. Assim, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), seja por fatores maternos, placentários ou genéticos, pode alterar permanentemente o estado endócrino-metabólico do feto, determinando a resistência à insulina e conseqüente desenvolvimento do *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) e da síndrome metabólica (SM) na vida adulta. Isto acontece, especialmente, quando a restrição intrauterina de nutrientes é seguida por um ambiente pós-natal obesogênico. Por outro lado, o ambiente intrauterino rico em energia pode condicionar o excesso de gordura abdominal e o DM2 na vida adulta. Em síntese, os estudos evidenciam que tanto a restrição como o excesso de nutrientes no ambiente intrauterino são facilitadores do desenvolvimento da SM e do diabetes no adulto^{15, 16, 17}.

De modo controverso, alguns autores consideram que, apesar de amplamente disponíveis, os dados de peso ao nascer não refletiriam as condições do início da gestação, período no qual os órgãos são formados. Segundo eles, o peso do recém-nascido é relacionado ao último trimestre de gravidez, período caracterizado pela deposição de gorduras e incremento do tecido celular subcutâneo¹⁸. Nesta fase, o aporte energético excessivo, resultante da hiperglicemia materna não controlada, favorece o crescimento fetal exagerado e a macrossomia, com conseqüências metabólicas adversas na vida pós-natal¹⁹.

Uma revisão sistemática investigou se crianças com maior peso ao nascimento teriam risco aumentado para desenvolver o *Diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1). Os dados foram avaliados de 29 estudos, predominantemente europeus (cinco coortes e 24 casos-controles),

incluindo 12 807 casos de DM1. Os resultados demonstraram que crianças com peso entre 3,5 e 4 Kg tiveram risco aumentado em 6% para o desenvolvimento da doença (OR = 1,06; IC 95% = 1,01-1,11; $p = 0,02$); o peso ao nascimento ≥ 4 Kg aumentou o risco em 10% (OR = 1,10; IC 95% = 1,04-1,19; $p = 0,003$). Estes valores corresponderam a um incremento linear no risco de DM1 de 3% a cada 500 g de aumento do peso ao nascer (OR = 1,03; IC 95% = 1,00-1,06; $p = 0,03$). Os ajustes para os potenciais fatores de confusão, como idade gestacional, idade materna, ordem de nascimento, parto cesárea, amamentação e presença de diabete materno tiveram pouco efeito sobre esses achados. Os autores concluíram que recém-nascidos grandes para a idade gestacional têm risco significativo e consistente, mas relativamente baixo, para desenvolver DM1 na vida pós-natal²⁰.

INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS, IMUNOLÓGICOS E AMBIENTAIS

Desenvolvimento do DM1

Nos últimos 60 anos, a incidência mundial de *Diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) tem aumentado de 3 a 5% ao ano²¹ e vem dobrando a cada 20 anos. Como vários genes de susceptibilidade ao DM1 são conhecidos, um aumento tão rápido só pode ser explicado por forte influência do ambiente na interação com um fundo genético relativamente comum. Em algumas populações, a incidência aumentou mais acentuadamente em crianças muito jovens²², sugerindo papel importante das exposições ambientais em períodos precoces de vida.

Estudos de base populacional, tipo coorte^{23, 24}, e os rápidos avanços em imunologia e genética²⁵ forneceram novos *insights* sobre a patogênese do DM1. Hipóteses recentes argumentam que o aumento na penetrância dos fatores ambientais poderia reduzir a necessidade de uma base forte de suscetibilidade genética no desenvolvimento da doença. Um estudo evidenciou que os genótipos HLA de alto risco para DM1 estão se tornando menos frequentes ao longo do tempo. Esta tendência temporal sugere que a exposição ambiental é capaz de desencadear DM1 em indivíduos menos suscetíveis geneticamente²⁶.

Neste contexto, o estudo TEDDY²⁷, ainda em desenvolvimento, foi delineado para acelerar o progresso na prevenção do DM1 em larga escala e definir claramente os seus fatores determinantes.

Alguns anticorpos contra antígenos das células β pancreáticas, tais como GAD65, insulina ou IA-2, precedem o DM1 anos antes da manifestação clínica da doença. De acordo com alguns autores, este período pré-clínico, teoricamente, ofereceria oportunidade para estratégias de prevenção na evolução da doença. No entanto, dois grandes estudos randomizaram familiares de portadores de DM1 para uso preventivo de insulina, não conseguiram impedir ou retardar a autoimunidade do DM1^{28, 29}.

Desenvolvimento do DM2 e gestacional (DMG)

As consequências da programação intrauterina, decorrentes dos déficits de desenvolvimento, são resultado acidental de insultos, atuando como agentes mutagênicos, ou de adaptação específica a um desafio ambiental, projetado para maximizar a sobrevivência até a idade reprodutiva. Com a mutagênese, os déficits funcionais e estruturais são permanentes e, invariavelmente, prejudiciais à sobrevivência a longo prazo³⁰.

A associação entre a exposição intrauterina e o desenvolvimento do DM é determinada por vários mecanismos, que incluem a predisposição genética, os fatores familiares e, de modo específico, o ambiente intrauterino. A dieta materna desequilibrada ou a composição corporal inadequada influenciam negativamente na resposta de seus descendentes aos desafios obesogênicos mais tardios, aumentando o risco de resistência à insulina e *Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), assim como maior predisposição ao *Diabetes mellitus* gestacional (DMG). De acordo com alguns autores, a prevenção desses efeitos se inicia no ambiente intrauterino e continua ao longo da vida, incluindo intervenções no ambiente obesogênico pós-natal³¹.

Mulheres grávidas com intolerância à glicose, de qualquer intensidade, apresentavam menores valores de peso e comprimento ao nascimento, confirmando o efeito do ambiente intrauterino na predisposição ao risco metabólico de desenvolver DMG, ou hiperglicemia gestacional leve, e à perpetuação desses riscos aos seus descendentes³².

Alguns autores relacionaram os níveis de triglicérides (TG) e ácidos graxos (AG) maternos com a medida da circunferência abdominal fetal (CA) na 28ª. Semana, por ultrassonografia, e com avaliações antropométricas ao nascimento. Após ajustamento com possíveis variáveis confundidoras, os TG ($p = 0,004$) e os AG ($p = 0,008$) maternos se confirmaram como fatores de risco independentes para a ocorrência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (RN-GIG). Ao nascimento, os valores de TG e colesterol fetais se correlacionaram negativamente com peso ($p = 0,001$), IMC ($p = 0,004$) e massa

gorda ($p = 0,001$) dos recém-nascidos. Os níveis de TG foram significativamente maiores nos RN-PIG; a relação insulina/glicose e os níveis de AG foram mais elevados nos RN-GIG³³.

A prevalência de sobrepeso entre os pré-adolescentes dos EUA quase triplicou nos últimos 25 anos, passando de 5 para 14% entre 2 a 5 anos e de 7 para 19% entre 6 a 11 anos de idade³⁴. Essa complicação representa risco para doença cardiovascular³⁵, síndrome metabólica³⁶, DM2 e morte prematura³⁷ e alguns fatores, presentes no ambiente intrauterino, ou no início da vida, já foram identificados. Entre eles, a exposição ao DM³⁸ e à fumaça de cigarro³⁹, o peso excessivo ao nascimento⁴⁰, o crescimento rápido na infância⁴¹ e o menor tempo de aleitamento⁴².

Os resultados de um estudo de base populacional evidenciaram que os RN com menor tempo de aleitamento materno tendem a ganhar peso mais rapidamente durante o primeiro ano de vida e, posteriormente, são mais propensos a elevados níveis de IMC na infância. Da mesma forma, o peso aumentado ao nascimento pode, parcialmente, mediar a associação entre DM no ambiente intrauterino e posterior IMC na infância. Os autores sugerem que pesquisas futuras devam ser direcionadas para melhor compreensão dos determinantes da associação entre a genética e as exposições fetais ao ambiente intrauterino, assim como a consequente interação no início da vida e na infância. Tais estudos poderiam orientar recomendações nutricionais e de estilo de vida, às mães e seus filhos, para redução do risco das doenças metabólicas, e de suas repercussões, no decorrer da vida⁴³.

O tipo do diabetes materno pode ser irrelevante para a relação entre mãe diabética e seus filhos. Alguns pesquisadores evidenciaram que crianças nascidas de mulheres portadoras de DM pré-existente (DM1 ou DM2) ou de DMG são igualmente vulneráveis à intolerância à glicose^{44, 45}. Isso, certamente, fortalece o argumento para prevenir este risco no ambiente intra e extrauterino.

Apesar de alguns estudos não encontrarem diferença na homeostase da glicose nos filhos de mães portadoras de DM1, os marcadores de risco cardiovascular estavam presentes

nestas crianças^{46,47,48}. Estes achados reforçam que, além do DM, a obesidade e a SM, com todos os seus determinantes, podem estar associadas à gestação e, em decorrência, influenciar no ambiente intrauterino e na programação fetal.

Nos últimos 50 anos, a nutrição tem melhorado progressivamente nos países em desenvolvimento e muitas pessoas irão desenvolver fenótipo intrauterino programado para as doenças de origem metabólica. Isso pode resultar em alterações na programação fetal a favor de determinadas doenças, entre elas, a obesidade, a hipertensão arterial, o DM2 e o DMG. Assim, em resposta a estas tendências, as mudanças no estilo de vida e o aconselhamento dietético na gravidez, deverão ser incluídos na rotina assistencial. Estas intervenções benéficas na programação intrauterina definirão a saúde do adulto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão destacou aspectos importantes da programação fetal para as doenças da vida pós-natal. Vários mecanismos estão envolvidos, desde a predisposição genética, as características familiares e, de modo específico, o ambiente intrauterino, mas ainda não estão totalmente esclarecidos.

Os fatores ambientais estão se contrapondo à suscetibilidade genética no desenvolvimento do DM1, indicando que a exposição ambiental é capaz de desencadear DM1 em indivíduos menos suscetíveis geneticamente. A dieta materna desequilibrada ou a composição corporal inadequada influenciam negativamente na resposta de seus descendentes aos desafios obesogênicos mais tardios, aumentando o risco de resistência à insulina e DM2, assim como maior predisposição ao DMG e às doenças de origem metabólica. Isto sugere que, tanto a restrição como o crescimento exagerado intrauterino representam risco para as doenças metabólicas na vida adulta. Assim, medidas preventivas desses riscos, especificamente direcionadas para prevenir o ambiente obesogênico pós-natal, devem se iniciar no ambiente intrauterino e continuar ao longo da vida.

Finalmente, há muito que aprender sobre a programação fetal e pesquisas futuras deverão definir melhor os determinantes da associação fatores genéticos/exposições fetais no ambiente intrauterino, e sua consequente interação na vida pós-natal.

REFERÊNCIAS

- 1- Yajnik C S. **Fetal programming of diabetes**: still so much to learn! *Diabetes Care*. 2010; **33**: 1146-1148.
- 2 - Lederberg J. **The meaning of epigenetics**. *Scientis*. Sept17, 2001; **15** (1): 6.
- 3 - Buzinaro EF, Berchieri CB, Haddad ALM, Padovani CR, Pimenta WP. **Sobrepeso na adolescência de filhos de mães que tiveram distúrbios glicêmicos na gestação**. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; **52** (1): 85-92.
- 4 - Lottenberg AS, Glezer A, Turatti LA. **Síndrome Metabólica**: identificando fatores de risco. *J. Pediat. (Rio J.)*. 2007; **83** (5): S204-S208.
- 5 - Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino Jr RB, Liese AD, Vehik KS, et al. **Association of intratuterie exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth**. *Diabetes Care*. July 2008; **31** (7): 1422–1426.
- 6 - HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. **Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes**. *N Engl J Med*. 2008; **358** (19): 1991-2002.
- 7 - Pirc LK, Owens JA, Crowther CA, Willson K, De Blasio MJ, Robinson JS. **Mild gestational diabetes in pregnancy and the adipoinsular axis in babies born to mothers in the ACHOIS randomized controlled trial**. *BMC Pediatr*. 2007; **7**: 18.

- 8 - Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Brasil MAM; Rugolo LMSS, Bossolan G, Odland JO. **Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal.** *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2005; **27**: 691-697.
- 9 - Pridjian G, Benjamin TD. **Update on Gestational Diabetes.** *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010; **37**: 255–267.
- 10 - Reece EA. **The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* Mar 2010; **23** (3): 199-203.
- 11 - Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. **Obesity and Women’s Health: An Evidence-Based Review.** *J Am Board Fam Med.* 2011; **24**: 75–85.
- 12 - Tian JY, Cheng Q, Song XM, Li G; Jiang GX; Gu YY; Luo M. **Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults.** *Eur J Endocrinol.* 2006; **155**: 601–607.
- 13 - Lawlor DA, Davey Smith G, Clark H, Leon DA. **The associations of birth weight, gestational age and childhood BMI with type 2 diabetes: findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort.** *Diabetologia.* 2006; **49**: 2614–2617.
- 14 - Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. **Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis.** *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 849–857.

15 - Lottenberg AS, Glezer A, Turatti LA. **Síndrome Metabólica**: identificando fatores de risco. *J. Pediatr.* (Rio J.). 2007; **83**(5): S202-S208.

16 - Algert CS, McElduff A., Morris JM, Roberts CL. **Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort**. *Diabetes UK. Diabetic Medicine.* 2009; **26**: 1193-1197.

17 - Kanaka-Gantenbein C. **Fetal origins of adult diabetes**. *Ann N Y Acad Sci.* Sep. 2010; **1205**: 99-105.

18 - Larciprete G, Valensise H, Di Pierro G, Vasapollo B, Casalino B, Arduini D, et al. **Intrauterine growth restriction and fetal body composition**. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; **26**: 258–262.

19 - Kerche LTR, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. **Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por diabete ou por hiperglicemia diária**. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; **27** (10): 580-587.

20 - Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Davis EA, Cinek O, Rosenbauer J et al. **Birthweight and the risk of childhood-onset type 1 diabetes**: a meta-analysis of observational studies using individual patient data. *Diabetologia.* 2010; **53**: 641–651.

21 - The DIAMOND Project Group. **Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999**. *Diabet Med.* 2006; **23**: 857–866.

22 - Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, et al. **Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth.** *Diabetes Care.* 2007; **30**: 503–509.

23 - Roll U, Christie MR, Füchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. **Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents.** The German Multi-Center BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes.* 1996; **45** (7): 967–973.

24 - Kupila A, Erkkila S, Simell T, Korhonen S, Kimpimäki T, et al. **The type 1 diabetes Prediction and Prevention Project in Finland: 4.5 years of population-based genetic screening, follow-up, and prevention.** *Diabetes.* 2000; **49** (Suppl. 1): A35.

25 - TRIGR Study Group. **Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR).** *Pediatr Diabetes.* 2007; **8**: 117–137.

26 - Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith GK, Rewers M, Dabelea D. **Trends in High-Risk HLA Susceptibility Genes Among Colorado Youth With Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care.* July 2008; **31** (7): 1392–1396.

27 - TEDDY Study Group. **The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study.** *Ann NY Acad Sci.* Dec 2008; **1150**: 1–13.

28 - Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. **European nicotinamide diabetes intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes.** *Lancet.* 2004; **363**: 925–931.

- 29 - DIABETES Prevention Trial–type 1 Diabetes Study Group. **Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus.** *N Engl J Med.* 2002; **346**: 1685–1691.
- 30 - Gluckman P, Hanson M. **Metabolic Disease:** Evolutionary, Developmental and Transgenerational Influences. *Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program.* 2005; **55**: 17-27.
- 31 - Kanaka-Gantenbein C. **Fetal origins of adult diabetes.** *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2010; **1205**: 99-105.
- 32 - Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Calderon Ide M, et al. **Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy.** *Metab Syndr Relat Disord.* Feb 2009; **7** (1): 53-59.
- 33 - Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. **Maternal Lipids as Strong Determinants of Fetal Environment and Growth in Pregnancies with Gestational Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care.* 2008; **31** (9): 1858-1863.
- 34 - Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM: **Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004.** *JAMA.* 2006; **295**: 1549–1555.
- 35 - Burke V, Beilin LJ, Simmer K, Oddy WH, Blake KV, Doherty D, Kendall GE, Newnham JP, Landau LI, Stanley FJ: **Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; **1**: 15–23.

36 - Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. **Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.** *N Engl J Med.* 2004; **350**: 2362–2374.

37 - US Surgeon General. **Overweight and Obesity: Health Consequences.** Washington, US *Department of Health & Human Services*, 2005.

38 - Huang JS, Lee TA, Lu MC: **Prenatal programming of childhood overweight and obesity.** *Matern Child Health J.* 2007; **11**: 461–473.

39 - Moschonis G, Grammatikaki E, Manios Y: **Perinatal predictors of overweight at infancy and preschool childhood: the GENESIS study.** *Int J Obes.* 2008; **32**: 39–47.

40 – Ong KK. *Size at birth, postnatal growth and risk of obesity.* *Horm Res.* 2006; **65**: 65-69.

41 - Adair LS. **Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives.** *Physiol Behav.* 2008; **94**: 8–16.

42 - Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victoria CG, and World Health Organization. **Evidence on the long-term effects of breastfeeding.** Systematic reviews and meta-analysis. Geneva, *World Health Organization.* 2007, 1–52.

43 - Molly M. Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M, Norris JM. **Early-Life Predictors of Higher Body Mass Index in Healthy Children.** *Ann Nutr Metab.* 2010; **56**: 16–22.

44 - Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. **Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes.** *Lancet.* 2003; **361** (9372): 1861–1865.

45 - Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen, DM, Lauenborg J, et al. **High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia.** *Diabetes Care.* 2008; **31**: 340–346.

46 - Manderson JG, Mullan B, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, McCance DR. **Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy.** *Diabetologia.* 2002; **45** (7): 991–996.

47 - Kim DJ, Cho NH, Noh JH, Lee MS, Lee MK, Kim KW. **Lack of excess maternal transmission of type 2 diabetes in a Korean population.** *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2004; **65** (2): 117–124.

48 - Cross JA, Brennan C, Gray T, Temple RC, Dozio N, Hughes JC, et al. **Absence of telomere shortening and oxidative DNA damage in the young adult offspring of women with pre-gestational type 1 diabetes.** *Diabetologia.* 2009; **52**: 226–234.

CAPÍTULO II

Marcadores de risco para o *Diabetes mellitus* infantil
– um estudo de caso controle em crianças de zero a 10 anos –

Marcadores de risco para o *Diabetes mellitus* infantil

– um estudo de caso controle em crianças de zero a 10 anos –

Risk markers to *Diabetes mellitus* in children

– A case-control study of children 0-10 years of age –

Tatiany C Silva^{a,b}

Neusa AS Basso^b

Adriano Dias^b

Marilza VC Rudge^b

Iracema MP Calderon^{b*}

^aProjeto MINTER / Escola Superior em Ciências da Saúde / SES, Brasília-DF, Brasil

^bPrograma de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia [Projeto MINTER] /
Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP, Botucatu-SP, Brasil

Universidade Estadual Paulista – UNESP – “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB

Projeto MINTER (FMB/UNESP-ESCS/FEPECS/SES/DF) do Programa de Pós-Graduação
em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Correspondência:

PG-GOM / Faculdade de Medicina de Botucatu / UNESP
Distrito de Rubião Jr. s/n
CEP 18618-970
calderon@fmb.unesp.br
+55 14 3811 6227

Este capítulo foi formatado conforme orientações para submissão à revista *Obstetrics and Gynecology International*.

RESUMO

INTRODUÇÃO – A hiperinsulinemia no ambiente intrauterino é o principal determinante do DM infantil. **OBJETIVO** – avaliar a relação entre marcadores maternos e neonatais e DM em crianças de zero a 10 anos. **MÉTODO** – Estudo de caso-controle, onde foram incluídas 1400 crianças, diabéticas (449 casos) e não diabéticas (951 controles). Os marcadores dos recém-nascidos [peso, comprimento e IP, no momento do parto, e tempo de aleitamento (meses)] e os maternos [Índice de massa corporal (IMC), classes de IMC, tipo de parto e presença de DMG e Hipertensão arterial na gestação] foram associados ao DM infantil. Para a análise estatística foram empregados o teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher e calculados os valores de *Odds ratio* [OR] e respectivos IC 95%, adotando-se $p < 0,05$. **RESULTADOS** – As crianças diabéticas tinham maior peso (27,282 Kg) e estatura (1,27 m), resultando em maior IMC nos casos (16,442 vs 15,735 Kg/m²) ($p = 0,000$). As mães do grupo de casos apresentaram sobrepeso e obesidade (66,8% vs 45,0%), maior ocorrência de cesárea (62,0% vs 43,0%) e associação com DMG (27,8% vs 10,2%) e hipertensão arterial (18,0% vs 8,2%). Os marcadores dos recém-nascidos não diferenciaram os casos dos controles ($p \geq 0,05$). Na análise univariada foram resultados significativos IMC, cesárea, DMG e Hipertensão arterial, com valores de OR de, respectivamente, 1,98; 2,19; 3,39 e 2,46 ($p \leq 0,05$). Na multivariada, sobrepeso e obesidade (OR = 1,53), cesárea (OR = 1,73) e DMG (OR = 2,00) favoreceram o desenvolvimento DM infantil ($p < 0,05$). **CONCLUSÃO** – Sobrepeso e obesidade, cesárea e DMG, presentes na gestação, confirmaram-se como fator de risco independente para o DM infantil.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus* (DM) infantil, fatores de risco, gestação e parto

ABSTRACT

INTRODUCTION – Hyperinsulinemia in the intrauterine environment is the major determinant of DM (*Diabetes Mellitus*) in children. **OBJECTIVE** – To evaluate the relationship between maternal and neonatal markers and DM in children up to 10 years. **METHOD** – case-control study, including 1400 diabetic (449 cases) and nondiabetic children (951 controls). Newborns markers [weight, length and ponderal index, at delivery, and duration of breastfeeding (months)] and maternal markers [Body Mass Index (BMI), BMI classes, type of delivery and the presence of GDM (*Gestational Diabetes Mellitus*) and Hypertension in pregnancy] were associated with childhood DM. For the statistical analysis, the chi-square or Fisher's exact test was used, and values of *Odds Ratio* [OR] and their several CI95% (Confidence Interval) were calculated by adopting $p < 0.05$. **RESULTS** – The diabetic children had higher weight (27.282 kg) and height (1.27 m) resulting in higher BMI (16.442 vs. 15.735 kg/m²) ($p = 0.000$). Mothers in the case group were overweight or obese (66.8% vs 45.0%), had higher incidence of cesarean section (62.0% vs 43.0%) and association with GDM (27.8% vs 10.2 %) and hypertension (18.0% vs 8.2%). Newborns markers did not differed cases from controls ($p \geq 0.05$). In the univariate analysis, significant results were BMI, cesarean section, GDM and hypertension, with OR values of, respectively, 1.98, 2.19, 3.39 and 2.46 ($p \leq 0.05$). In multivariate analysis, overweight and obesity (OR = 1.53), cesarean section (OR = 1.73) and GDM (OR = 2.00) favored the development of DM in children ($p < 0.05$). **CONCLUSION** – Overweight and obesity, cesarean section and GDM during pregnancy were confirmed as independent risk factor for DM in children.

Key-Words: *Diabetes mellitus* (DM) in children, risk factors, pregnancy, delivery.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é doença reconhecida como síndrome, pelo fato de ser sistêmica, crônica e evolutiva, caracterizada por hiperglicemia crônica, com alteração no metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas, pela incapacidade de produção ou de ação da insulina para realizar seus efeitos no organismo¹.

O *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é o distúrbio endócrino-metabólico mais comum na infância e adolescência, com predominância na faixa etária de 5 a 15 anos, corresponde a cerca de 10 a 20% dos casos e caracteriza-se, primariamente, por deficiência absoluta na produção de insulina. O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) se manifesta mais tardiamente e decorre de variados graus de resistência à insulina e/ou deficiência relativa na sua produção, totalizando de 80 a 90% dos casos. O *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) é definido como intolerância à glicose de qualquer grau de intensidade, com início ou primeiro reconhecimento na gestação².

A prevalência de obesidade tem aumentado mundialmente e, especificamente, entre mulheres brasileiras, o excesso de peso passou de 28%, na década de setenta (1974–1975), para 48% entre os anos de 2008 a 2009. De interesse para a gestação, estas alterações metabólicas e hormonais maternas definem as futuras morbidades nos filhos dessas mães. Assim, o sobrepeso e a obesidade em crianças, características herdadas de suas mães, respondem pelo aumento gradual da prevalência de hipertensão arterial, dislipidemias e DM2 na vida adulta. O DM1 na infância parece funcionar como fator de aceleração para estes desfechos na vida adulta³.

A obesidade e o sobrepeso são prevalentes em 21% das crianças portadoras de DM1. A relação cintura/quadril aumentada, a presença de hipertensão arterial, a história familiar de DM2 e os níveis elevados de HbA1c são os principais fatores de risco para a resistência insulínica em crianças⁴. Além destes, o peso ao nascer tem papel relevante neste desfecho,

determinado pelo ambiente metabólico alterado no meio intrauterino³. Um estudo de corte transversal retrospectivo em crianças brasileiras identificou fatores de risco para o DM1, entre eles, obesidade, história familiar, DMG e recém-nascidos de peso grande para a idade gestacional (RN-GIG) / macrossômico. Ao contrário, o RN de peso pequeno para a idade gestacional (RN-PIG) preveniu o desenvolvimento desta complicação¹.

Macrossomia fetal é definida por peso ao nascimento maior ou igual a 4000 g, resultado de grandes concentrações de glicose no meio intrauterino e, por isso, pode ser prevenida pelo controle da glicemia materna⁵. Mais comuns nos filhos de mães diabéticas, os recém-nascidos macrossômicos têm maior risco de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e hipocalemia, associado à prematuridade e aos tocotraumatismos⁶. Em longo prazo, as alterações metabólicas do meio intrauterino resultam em obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e DM2, componentes da Síndrome Metabólica (SM) e do risco cardiovascular aumentado na vida adulta^{7,8}.

A macrossomia pode ser constitucional (ou simétrica), resultado do genoma fetal e dos fatores ambientais que estimulam o seu crescimento. Neste caso, o feto é proporcionalmente grande, com risco potencial de tocotraumatismos⁶. O índice ponderal (IP), obtido pela relação [peso (g)/altura(cm)³] x 100, diferencia o crescimento fetal simétrico do assimétrico. De acordo com este índice, $IP \leq 2,49$ é considerado baixo (LPI); IP entre 2,50 — 3,16 é classificado como normal (NPI) e $IP \geq 3,17$ seria elevado (HPI), caracterizando o crescimento assimétrico e desproporcional do feto⁸.

A literatura atual relaciona obesidade infantil ao aumento da incidência de DM e SM na infância e define a hiperinsulinemia no ambiente intrauterino, e todos os seus efeitos adversos, como o principal determinante para o desenvolvimento destas doenças em crianças⁹. Assim, seria de interesse investigar estes fatores de risco, presentes no período gestacional e neonatal, em uma população de crianças diabéticas, acompanhadas na rede de saúde do Distrito Federal.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre marcadores biológicos, maternos e do recém-nascido, presentes na gestação e parto, e o desenvolvimento do *Diabetes mellitus* em crianças até 10 anos de idade.

MÉTODO

Desenho e local do estudo

Estudo do tipo caso-controle, realizado a partir de dados secundários. Foram incluídas 1400 crianças, entre casos (crianças diabéticas) e controles (crianças não diabéticas), com idade entre zero e 10 anos, acompanhadas no Hospital Regional da Asa Sul, na Unidade Mista de Saúde- Hospital Dia da Asa Sul (casos) e nos Centros de Saúde 1 e 2 do Recanto das Emas (controles), serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) da Secretaria de Estado de Saúde (SES) de Brasília/DF.

O tamanho amostral foi determinado por conveniência, considerando a demanda específica dos serviços e a proporção de um caso para dois controles. Assim, foram avaliadas 449 crianças diabéticas (casos) e 951 não diabéticas (controles).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS/SES-DF, sob protocolo número 231/2010 (Anexos 1 e 2).

Crítérios de Inclusão e exclusão

Para os casos, os critérios de inclusão foram definidos pelo diagnóstico de DM1 pela idade, entre zero e 10 anos completos. Para os controles, ausência de DM1 e idade entre zero e 10 anos completos.

Foram excluídos os sujeitos em que não foi possível acessar os prontuários e registros médicos e/ou com dados incompletos nos prontuários consultados.

Coleta de dados

A pesquisa foi realizada por análise secundária, a partir dos prontuários, investigando dados de crianças de zero a 10 anos, portadoras e não portadoras de DM, e histórico obstétrico de suas respectivas mães na gravidez índice.

Em relação às crianças foram avaliados gênero, idade, peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC atuais). Os marcadores dos recém-nascidos foram peso, comprimento e índice ponderal (IP), no momento do parto, e tempo de aleitamento (meses). Entre os marcadores maternos foram avaliados o IMC, com as respectivas classes (baixo peso, eutrofia, sobrepeso e obesidade)¹⁰, o tipo de parto [vaginal ou cesárea] e a presença ou não de *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) e hipertensão arterial na gestação.

Análise estatística

O estudo das proporções (%), dentro das categorias específicas, foi realizado pelos testes do Qui-quadrado e/ou, quando necessário, o exato de Fisher. Estes testes confirmaram associações com alguns marcadores, selecionados para os modelos das análises uni e multivariada. Nestas avaliações foram calculados os valores de *Odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%, utilizando-se o software SPSS®, versão 17.0. Para todos os resultados obtidos adotou-se 95% como limite de significância estatística ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados deste estudo estão nas tabelas numeradas de 1 a 4 e na figura 1 e referem-se aos dados de 449 casos (crianças diabéticas) e 951 controles (crianças não diabéticas).

As características das crianças distribuídas nos grupos de casos e controles, em relação a gênero, idade, peso, estatura e IMC atuais, estão na Tabela 1. Nesta amostra, crianças do sexo masculino apresentaram discreta prevalência, tanto nos casos (50,2%), quanto nos controles (55,1%), com maior proporção na faixa etária de 6 a 10 anos (81,7%/casos; 71,3%/controles). As crianças diabéticas tinham maior média de peso (27,282 Kg) e de estatura (1,27 m), resultando em Índice de Massa Corpórea (IMC) mais elevado nos casos (16,442 vs 15,735 Kg/m²) ($p = 0,000$).

Independentemente do grupo, a maioria dos partos ocorreu no termo, com idade gestacional superior a 37 semanas. Entre os marcadores dos recém-nascidos, o peso ao nascimento, assim como o comprimento e o Índice Ponderal (IP), e o tempo de aleitamento não foram diferentes entre os grupos de casos e controles ($p \geq 0,05$) (Tabela 2).

Os marcadores maternos, avaliados na gestação, estão na Tabela 3. As classes do IMC, o tipo de parto e a presença ou não de DM e hipertensão na gestação diferenciaram as mães do grupo dos casos daquelas do grupo dos controles. As mães do grupo de casos foram caracterizadas por sobrepeso e obesidade (66,8% vs 45,0%), maior ocorrência de cesárea (62,0% vs 43,0%) e presença de DMG (27,8% vs 10,2%) e de hipertensão arterial (18,0% vs 8,2%).

Na análise univariada, todos os marcadores maternos evidenciaram risco para o desenvolvimento do DM até os 10 anos de idade. Os valores de OR foram 1,98; 2,19; 3,39 e 2,46, respectivamente, para as classes de IMC (sobrepeso e obesidade), parto por cesárea, DMG e hipertensão arterial (Tabela 4). Na análise multivariada, sobrepeso e obesidade (OR =

1,53), cesárea (OR = 1,73) e DMG (OR = 2,00), confirmaram-se como fator de risco independente para o desenvolvimento do DM infantil. Nesta análise final, a associação de hipertensão arterial materna não se confirmou como risco para o DM infantil (OR = 1,42; IC95% = 0,985 – 2,039; $p = 0,061$) (Tabela 4 e Figura 1).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo identificaram as características maternas, relativas a sobrepeso e obesidade, parto por cesárea e associação de DMG na gestação índice, como fatores de risco independente para a ocorrência de DM infantil, de zero a 10 anos, nos seus descendentes.

Entre as mães das crianças diabéticas (casos), a prevalência de sobrepeso e obesidade correspondeu a 66,3% e foi significativamente maior que os 45,0% observados nas mães de crianças não diabéticas (controles). No grupo de casos, esta cifra foi mais elevada que os 48% declarados em 2008-2009 na população de mulheres brasileiras¹¹ e que os 34% encontrados no sul do Brasil em 2010¹².

Em geral, mulheres com sobrepeso e obesidade apresentam ganho de peso excessivo na gestação¹², com alterações metabólicas que irão determinar as futuras morbidades de seus filhos. Entre elas, hiperglicemia, hiperinsulinemia e macrossomia perinatal¹³ e a predisposição para se tornarem os futuros obesos e diabéticos, perpetuando o ciclo da obesidade^{14, 15}. Neste estudo, o sobrepeso e a obesidade maternos confirmaram-se como fatores de risco independente para o desenvolvimento do DM infantil até 10 anos. Além disso, o peso, a estatura e o IMC atuais, mais elevados nas crianças portadoras de DM, confirmaram a influência dessas características maternas no determinismo de alterações metabólicas da vida pós-natal.

Especialmente em mulheres obesas, o risco de filhos obesos é maior quando se associa o DMG ou a síndrome metabólica pré-gestacional ou, ainda, o ganho de peso excessivo na gestação¹⁶. Em nosso meio, a hiperglicemia do meio intrauterino se associou ao aumento de IMC e maior prevalência de sobrepeso/obesidade na infância e adolescência³. Considerando estes dados da literatura, o sobrepeso e a obesidade, características presentes em 66,3% das

mães das crianças diabéticas deste estudo, associados à presença de DMG em 27,8% dessas mães, favoreceram o desenvolvimento do DM infantil.

A prevalência de DMG observada neste estudo foi de 15,8%, mais elevada que a divulgada pelo Ministério da Saúde em gestantes do SUS de todo o Brasil (6,6%) e que a observada anteriormente em Brasília/DF (6,6%)^{17, 18}. Este resultado pode estar relacionado ao aumento importante da obesidade em mulheres brasileiras nos últimos anos¹¹. Sobrepeso e/ou obesidade constituem problema de saúde pública, especialmente pela associação com DMG e aumento na ocorrência de induções de parto, cesáreas, hemorragias pós-parto e infecção puerperal, culminado com o risco de morte materna^{19,20,21,22}.

Neste estudo, 62,0% das crianças diabéticas nasceu por cesárea, proporção superior à observada no grupo dos controles (43,0%). A maior ocorrência de cesárea se associou ao desenvolvimento do DM infantil, com aumento do risco em torno de 50% (OR = 1,53 e IC 95% = 1,28–1,82). Revisão sistemática, incluindo 20 estudos, reforça nossos resultados, identificando OR de 1,23 e IC 95% de 1,15–1,32²³. Entretanto, deve-se considerar que a indicação de cesárea está naturalmente relacionada a fatores pessoais, sócio-econômicos, e culturais, que poderiam ser fatores confundidores nessa associação de risco.

De acordo com alguns autores, as alterações metabólicas do ambiente intrauterino, decorrentes do sobrepeso, da obesidade e do DMG maternos, predis põem ao crescimento fetal exagerado e explicariam a maior ocorrência de cesárea observada no grupo de casos (62 vs 43%)^{19,21}.

Para outros, a causa dessa associação é desconhecida e várias hipóteses são propostas – (i) a microbiota intestinal diferenciada dos recém-nascidos (RN) de parto vaginal e cesárea poderia influenciar na imunidade destes RN e aumentar o risco para; (ii) a cesárea, ao reduzir a exposição natural dos RN aos agentes infecciosos do canal de parto, diminuiria a defesa imunológica e favoreceria o DM1²⁵ e (iii) a cesárea levaria a um tipo específico de estresse intraparto, responsável pelo aumento no risco do DM1²⁶.

Os resultados de peso, comprimento e IP neonatais e tempo de aleitamento materno não influenciaram na ocorrência do DM em crianças de zero a 10 anos. Algert et al²⁷ também não encontraram associação entre DM infantil e peso do RN avaliado como variável contínua. Isto só foi possível quando se considerou as categorias de peso/idade gestacional, resultando em risco aumentado para os RN-GIG (OR = 1.32; IC 95% = 0.94-1.86) e prevenção da doença para os RN-PIG (OR = 1.32; IC 95% = 0.94-1.86). Neste estudo as categorias de peso/idade gestacional não foram avaliadas, impossibilitando a comparação com os resultados da literatura.

A introdução precoce do leite de vaca na alimentação parecer ser determinante no desenvolvimento de DM infantil²⁸. Esta associação não foi evidenciada neste estudo e a justificativa pode estar relacionada ao tempo médio de aleitamento materno aqui observado, superior a seis meses em ambos os grupos (8,5 e 7,4 meses). Nos estudos em referência²⁸, o tempo crítico de aleitamento materno seria inferior a três e seis meses.

O *Diabetes mellitus* na gestação se associa a síndromes hipertensivas em 20 a 30% dos casos, sendo a resistência à insulina apontada como a principal causa²⁹. Considerando o ambiente metabólico alterado, esta associação poderia influenciar no desenvolvimento do DM infantil. Neste estudo, o resultado da associação de risco entre hipertensão materna e DM infantil foi significativo na análise univariada, mas não se confirmou na multivariada. Das 125 mães com DMG, 81 tinham hipertensão arterial associada (64,8%); no grupo controle a proporção foi de 80,4%. A proporção aumentada nos dois grupos e a diferença significativa, em favor do grupo controle, deve ter contribuído para a exclusão desta variável na análise multivariada.

Este estudo foi delineado como caso-controle, modelo adequado para identificar fatores de risco no desenvolvimento de doenças, como o DM infantil, mas a análise de dados secundários não permitiu a avaliação integral de todos os dados de interesse. Apesar disso, os resultados aqui observados identificaram alguns fatores de risco independentes para o

desenvolvimento do DM infantil entre zero e 10 anos. Estes fatores, se prevenidos, poderiam contrabalançar a influência natural do perfil genético²⁸ e diminuir a ocorrência desta doença. Os resultados deste estudo confirmaram sobrepeso e obesidade (OR = 1,53), cesárea (OR = 1,73) e DMG (OR = 2,00) como fator de risco independente para o DM infantil. Tais fatores são passíveis de intervenção que, se implementada, deverá reduzir e/ou prevenir a ocorrência da doença em crianças de zero a 10 anos de idade.

REFERÊNCIAS

- 1 - Sakae TM, Costa AW, Linhares E. **Prevalência dos fatores de risco para diabetes tipo 1 no grupo de endocrinologia pediátrica do Hospital Universitário - UFSC.** Santa Catarina: *ACM Arq Catarin Med.* 2004; **33** (4): 23-30. Disponível em: [<http://www.scielo.br>]. Acesso em 23 maio 2009.
- 2 - American Diabetes Association. **Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** *Diabetes Care.* Jan 2011; **34** (Suppl 1): S62-S69.
- 3 - Buzinaro EF, Berchieri CB, Haddad ALM, Padovani CR, Pimenta WP. **Sobrepeso na adolescência de filhos de mães que tiveram distúrbios glicêmicos na gestação.** São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Fev 2008; **52** (1): 85-92. Disponível em [<http://www.scielo.br>]. Acesso em 15 junho 2010.
- 4 – Matheus ASM; Cobas RA, Gomes MB. **Dislipidemias no diabetes melito tipo 1: abordagem atual.** *Arq Bras Endocrinol Metab.* Mar 2008; **52** (2): 334-339. Disponível em [<http://www.scielo.br>]. Acesso em 22 maio 2009.
- 5 - Leveno KJ, Cunningham FG, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Dashe JS, et al. **Manual de obstétrica de Williams: complicações na gestação.** 22 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 704 p.
- 6 - Kerche LTR, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. **Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por diabete ou por hiperglicemia diária.** *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; **27** (10): 580-587.

- 7 - Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Willians D. **Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes**: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Mai 2009; **373** (9677): 1773-1779. Disponível em: [www.thelancet.com]. Acesso em 22 maio 2009.
- 8 - Loaiza S, Coustasse A, Urrutia-Rojas X, Atalah E. **Birth weight and obesity risk ar first grade in a cohort of Chilean children**. *Nutr Hosp*. 2011; **26** (1): 214-219.
- 9 - Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. **Metabolic syndrome in childhood**: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. Mar 2005; **115** (3): e290-296.
- 10 – WHO. World Health Organization. **Physical status**: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: *World Health Organization*. 1995.
- 11 – IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **POF 2008-2009**: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Disponível em: [http://ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1]. Acessado em 07 março 2011.
- 12 - Drehmer M, Camey S, Schmidt MI, Olinto MTA, Giacomello A, Buss C, et al. **Socioeconomic, demographic and nutritional factors associated with maternal weight gain in general practices in Southern Brazil**. Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*, Mai 2010; **26** (5): 1024-1034.

13 - Campbell F, Johnson M, Messina J, Guillaume L, Goyder E. **Behavioural interventions for weight management in pregnancy**: a systematic review of quantitative and qualitative data. *BMC Public Health*. Jun 2011; **11**: 491. Disponível em: [<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/491>]. Acesso em 4 julho 2011.

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

15 - Siega-Riz AM, Siega-Riz AM, Laraia B. **The implications of maternal overweight and obesity on the course of pregnancy and birth outcomes**. *Matern Child Health J*. 2006; **10** (5 Suppl): S153-156.

16 - Mattar R, Torloni MR, Betrán AP, Merialdi M. **Obesidade e Gravidez**. *RBGO*. 2009; **31** (3): 107-110.

17 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada-manual técnico**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher-Brasília: *Ministério da Saúde*, 2005. 163 p.

18 - Valladares CG, Komba SB. **Prevalência de diabetes mellitus gestacional em gestantes de um centro de saúde de Brasília-DF**. *Comun Ciênc Saúde*. 2008; **19** (1): 11-17.

- 19 - Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. **Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes:** a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009; **10** (2): 194-203.
- 20 - Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. **Maternal obesity and pregnancy outcome:** a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; **25** (8): 1175-1182.
- 21 - Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. **Maternal obesity and risk of cesarean delivery:** a meta-analysis. *Obes Rev.* 2007; **8** (5): 385-394.
- 22- Lewis G, editor. **Why mothers die 2000-2002:** the sixth report of the confidential enquires into maternal deaths in the United Kingdom. London: *CEMACH*; 2004.
- 23 - Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ et al. **Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus:** a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008; **51**: 726–735.
- 24 - Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. **Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy.** *Pediatrics.* 2006; **118** (2): 511–521.
- 25 - Gale EA. **A missing link in the hygiene hypothesis?** *Diabetologia.* 2002; **45**: 588–594.

26 - Dahlquist G, Källén B. **Maternal–child blood group incompatibility and other perinatal events increase the risk for early-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.** *Diabetologia*. 1992; **35**: 671–675.

27 - Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL. **Perinatal risk factors for early onset of type 1 diabetes in a 2000-2005 birth cohort.** *Diabet. Med.* 2009; **26**: 1193-1197.

28 - Morales AE, She JX, Schatz DA. **Previsão e Prevenção do Diabetes Tipo 1.** *Currents Diabetes Repts Brasil*. 2001; **1**: 32-37.

29 - Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon ID, Geloneze B, Dias A, et al. **Mild gestational hyperglycaemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes.** *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; **24** (4): 324-330.

CONCLUSÃO

Apesar de inúmeros avanços na medicina, o *Diabetes mellitus* causa um elevado risco nas gestantes e em seus filhos.

Neste estudo foram identificados vários fatores de risco que podem ser prevenidos de modo a ponderar a influência do perfil genético e diminuir a ocorrência desta doença.

O sobrepeso, a obesidade e a cesárea foram identificados como principais fatores para o desenvolvimento de DM infantil. Estes fatores são passíveis de intervenção podendo reduzir e/ou prevenir a ocorrência de DM em crianças de zero a 10 anos de idade.

Tabela 1 – Caracterização da amostra – gênero, idade, peso, estatura e IMC atuais.

	CASOS (N = 449)		CONTROLES (N = 951)		
	N	%	N	%	
GÊNERO					
masculino	225	50,2	524	55,1	
feminino	224	49,8	427	44,9	
IDADE (anos completos)					
≤ 1	5	11,1	195	20,5	
2 – 5	77	17,2	78	8,2	
6 – 10	367	81,7	678	71,3	
	Média	dp	Média	dp	p
PESO (Kg)	27,3	24,4	23,3	21,5	0,000
ESTATURA (m)	1,3	0,4	1,2	0,4	0,000
IMC (Kg/m²)	16,4	8,2	15,7	7,3	0,000

Tabela 2 – Marcadores dos recém-nascidos (RN) – peso, comprimento e Índice Ponderal (IP) e tempo de aleitamento.

	CASOS (N = 449)		CONTROLES (N = 951)		<i>p</i>
	Média	dp	Média	dp	
PESO (g)	3237,0	3,8	3417,0	5,7	0,953
COMPRIMENTO (cm)	49,8	2,4	49,6	2,6	0,958
IP (g/cm³)	1,6	0,2	2,8	0,4	0,950
TEMPO DE ALEITAMENTO (meses)	8,5	4,0	7,4	3,4	0,979

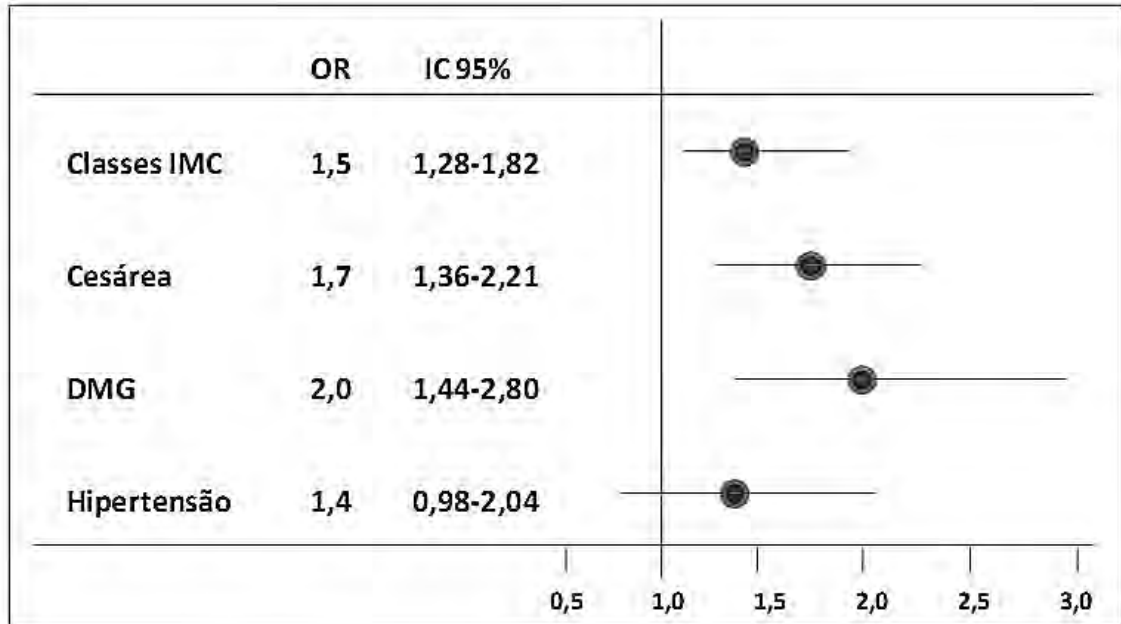
Tabela 3 – Marcadores maternos – classes de IMC, tipo de parto e presença de DMG e Hipertensão arterial.

	CASOS (N = 449)		CONTROLES (N = 951)		<i>p</i>
	Número	%	Número	%	
Classes MC					<0,001
baixo peso	3	0,7	3	0,3	
eutrofia	148	33,0	521	54,7	
sobrepeso	172	38,3	323	34,0	
obesidade	126	28,0	104	11,0	
Tipo de parto					<0,001
vaginal	169	38	543	57	
cesárea	280	62	408	43	
DMG					<0,001
Não	324	72,2	854	89,8	
Sim	125	27,8	97	10,2	
HA					<0,001
Não	368	82,0	873	91,8	
Sim	81	18,0	78	8,2	

Tabela 4 – Análise de regressão uni e multivariada para os marcadores maternos – classes de IMC, cesárea e presença de DMG e hipertensão arterial.


	OR	IC95%	P
Análise univariada			
Classes de IMC	1,98	1,70-2,32	0,000
Cesárea	2,19	1,74-2,76	0,000
DMG	3,40	2,53-4,56	0,000
Hipertensão arterial	2,46	1,76-3,44	0,000
Análise multivariada			
Classes de IMC	1,53	1,28-1,82	0,000
Cesárea	1,73	1,36-2,21	0,000
DMG	2,01	1,44-2,80	0,000
Hipertensão arterial	1,42	0,98-2,04	0,061

Figura 1 – Representação gráfica dos fatores de risco independentes na análise multivariada, com os respectivos valores de OR e IC 95%, para a ocorrência de DM entre zero e 10 anos.




ANEXOS

ANEXO 1



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FORÇA A CRIANÇA E
FUTURO NO DIA-A-DIA

PARECER Nº 298/2010

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 231/10 – Marcadores biológicos do período gestacional no desenvolvimento de diabetes infantil.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 08/09/2012

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, Inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 13 de setembro de 2010.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 325-0119 - e-mail: cepesc@saude.df.gov.br
SMN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-904
BRASILIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

x Cationy Britine Sila
03/12/10 RG: 4003220

ANEXO 2



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Projeto Nº
231/10

PARECER – EMENDA A PROJETO

I-IDENTIFICAÇÃO

Título: Marcadores biológicos do período gestacional no desenvolvimento de diabetes infantil

Pesquisador Responsável: Enfermeira

Instituição onde será realizado: Regional de Saúde de Recanto das Emas

Área do conhecimento: Enfermagem

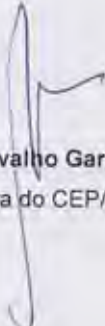
Data da entrada da emenda: 12/05/2011

Data da distribuição: 18/05/2011

A emenda apresentada informa a inclusão de mais um local para a realização do estudo: Hospital Dia (Unidade Mista), tendo em vista a unidade ser referência em diabetes infantil no DF e a fim de conseguir obter o número de sujeitos proposto inicialmente (275 indivíduos).

EMENDA APROVADA.

Brasília, 23 de maio de 2011.


Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Coordenadora do CEP/SES-DF