

Elizabeth Fernandes Buzinaro

Avaliação nutricional e bioquímica de filhos de mães que tiveram distúrbios glicêmicos na gestação

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Área de Concentração: Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP, para obtenção do Título de Mestre.

Botucatu
2007

Elizabeth Fernandes Buzinaro

Avaliação nutricional e bioquímica de filhos de mães que tiveram distúrbios glicêmicos na gestação

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Área de Concentração: Metabolismo e Nutrição, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, UNESP, para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Profa. Dra. WALKYRIA DE PAULA PIMENTA

Botucatu
2007

Pegadas na Areia

“UMA NOITE EU TIVE UM SONHO...SONHEI QUE ESTAVA ANDANDO NA PRAIA COM O SENHOR, E ATRAVÉS DO CÉU, PASSARAM CENAS DA MINHA VIDA. PARA CADA CENA QUE PASSAVA, PERCEBI QUE ERAM DEIXADOS DOIS PARES DE PEGADAS NA AREIA, UM ERA MEU E OUTRO DO SENHOR. QUANDO A ÚLTIMA CENA DA MINHA VIDA PASSOU DIANTE DE NÓS, OLHEI PARA TRÁS, PARA AS PEGADAS NA AREIA, E NOTEI QUE MUITAS VEZES NO CAMINHO DA VIDA HAVIA APENAS UM PAR DE PEGADAS NA AREIA. NOTEI TAMBÉM QUE ISTO ACONTECEU NOS MOMENTOS MAIS DIFÍCEIS E ANGUSTIOSOS DO MEU VIVER. ISTO ABORRECELI-ME, ENTÃO PERGUNTEI AO SENHOR:

— SENHOR, TU ME DISSESTE QUE UMA VEZ QUE REVOLVI TE SEGUIR, TU ANDARIAS SEMPRE COMIGO, EM TODO MEU CAMINHO, MAS NOTEI QUE DURANTE AS MAIORES TRIBULAÇÕES DO MEU VIVER, HAVIA APENAS UM PAR DE PEGADAS NA AREIA. NÃO COMPREENDO PORQUE NAS HORAS EM QUE NECESSITAVA DE TI, TU ME DEIXASTE...

O SENHOR RESPONDEU:

— MEU PRECIOSO FILHO, EU TE AMO E JAMAIS TE DEIXARIA NAS HORAS DE TUA PROVA E DE SEU SOFRIMENTO. QUANDO VISTES NA AREIA APENAS UM PAR DE PEGADAS, FOI EXATAMENTE AÍ, QUE EU TE CARREGUEI NOS BRAÇOS”.

Autor desconhecido!

Aos meus amados pais DORIVAL e SUELI.....

“A jornada pareceu árdua e difícil...o desânimo tentou se apossar por vezes...Entretanto, lembrar suas faces preocupadas e envelhecidas no correr destes anos, seu trabalho, suas orações, seu apoio incondicional para me dar o melhor impulsionou-me deveras para a luta. Obrigada, muito obrigada pelo seu silêncio, quando reclamava, e obrigada também pelas suas palavras poucas, porém necessárias para que eu seguisse em frente. Nesta grande batalha, a vitória mais do que minha é de vocês. Obrigada por acreditarem no meu trabalho e me dar o suficiente pra eu ser quem eu sou hoje, obrigada também por compreender a minha ausência, pra mim vocês são pessoas que fazem a diferença e serão sempre um exemplo, são com certeza o melhor presente que Deus me deu....amo vocês e a vocês dedico esta vitória!

Agradeço aos VOLUNTÁRIOS (mães e filhos) que de boa vontade contribuíram para que esse projeto fosse realizado.

A FUNDUNESP pelo auxílio à pesquisa.

Agradeço a orientadora Dr^a WALKYRIA DE PAULA PIMENTA que abraçou e deu o seu melhor neste trabalho. Obrigada!

Aos meus queridos irmãos ROBSON e DORIVAL LUIS que mesmo distantes, me apoiaram, obrigada pelo carinho! As minhas cunhadas MARILZA e ROBERTA pela amizade.

A todos os meus FAMILIARES, obrigada por compreenderem a minha ausência durante todos estes anos.

A Dr^a GLÁUCIA M.F. DE SILVA MAZETO agradeço atenção e carinho, obrigada.

A Dr^a CÉLIA REGINA NOGUEIRA, pelas palavras de incentivo quando pensei em desistir e pela sua admirável compreensão e apoio durante a realização deste trabalho, você com certeza é um exemplo de pessoa!

A Nutricionista ROSANA REGINA CARDOSO, por compreender a minha ausência em dias que precisei ir para Botucatu.

Aos ex-Residentes da Endócrino FLAVIO, LEONARDO e FELIPE pela contribuição prestada, Obrigada!

A REGINA (psicóloga) por contribuir com o trabalho. A todos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas de Botucatu, em especial a Dr^a ADRIANA VILLAS BOAS, chefe do laboratório e a MARIA SALETE SARTORI.

A Dr^o ADRIANA MENDES pela amizade, participação e dedicação durante a realização do trabalho.

Ao MARIO AUGUSTO DALLAQUA, do Departamento de Clínica Médica por contribuir na digitação do trabalho, e aos demais funcionários do departamento pela atenção durante este período!

Ao prof^o CARLOS ROBERTO PADOVANI, obrigada pela atenção prestada na realização da análise estatística.

A MARIA LUIZA DOS SANTOS pelo carinho, amizade e dedicação e a Carolina. Obrigada por participarem diretamente do trabalho.

A MEIRE e SELMA da biblioteca, e a todos os funcionários da seção de pós-graduação pela atenção durante este tempo.

A família CASSIMIRO DA SILVA, ANINHA, VALNEI e em especial seu GRINEI e Dona VALMI, por me receberem em sua casa durante os dias que precisei ficar em Botucatu e principalmente pelo carinho e incentivo, agradeço de coração!!

Ao querido NEI, obrigada pela amizade, pelo apoio durante estes anos, com certeza a tua contribuição nesta fase fez a diferença, muito obrigada mesmo!

As queridas amigas MICHELLI e ANA PAULA, obrigada pela amizade, pelas palavras de incentivo no decorrer destes 8 anos e por participarem da minha vida!

Aos amigos do Serviço de Nutrição e dietética do Hospital Estadual Bauru (nutricionistas, técnicas e demais funcionários), e em especial a CAMILA VIANA, CAMILA GOBBO e LUCIANA pela força, obrigada meninas!

Aos meus amigos de Botucatu: DENISE PERONI, SANDRA, JEFERSON, CARLOS, LEANDRO, LUCIMARA, CLAUDIA MELO, LEANDRO, CLAUDINHA, IVAN..., obrigada por terem feito parte da minha vida nesta fase!

À DEUS... Que na Tua infinita bondade, me iluminou, em Ti encontrei a paz e proteção para minhas angústias. Obrigada meu Amado Senhor Jesus, pois estivestes comigo em todos os momentos durante estes 3 anos, e fostes o único que permanecesstes comigo até o fim, obrigada pelo teu amor e pela tua misericórdia, pois foi no momento que tirei os olhos de mim e os coloquei em Ti que me destes esta vitória!

A TODOS que participaram, direta ou indiretamente, e que eu possa ter esquecido de citar, agradeço de coração por de alguma forma contribuírem para que eu pudesse chegar até aqui, VALEU!

Introdução	1
Objetivos	9
Indivíduos e Métodos	11
Resultados	20
Discussão	33
Conclusões	43
Resumo	45
Abstract	48
Referências Bibliográficas	51
Anexos	62

Tabela 1.	Características maternas durante a gestação-alvo, segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão	25
Tabela 2.	Distribuição do tratamento com insulina durante a gestação-alvo, segundo o grupo	25
Tabela 3.	Distribuição do grau de escolaridade materna, segundo o grupo	25
Tabela 4.	Distribuição do tipo de parto, segundo o grupo	26
Tabela 5.	Distribuição do sexo dos filhos, segundo o grupo	26
Tabela 6.	Características dos filhos no período neonatal segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão, exceto quando sinalizado	26
Tabela 7.	Distribuição do peso de nascimento em relação à idade gestacional dos filhos, segundo o grupo	27
Tabela 8.	Características demográficas atuais dos filhos segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão	27
Tabela 9.	Distribuição da classificação dos filhos em relação ao peso atual, como porcentagem do peso ideal (PI) considerando-se sexo e idade, segundo o grupo	28
Tabela 10.	Características socioeconômica e nutricionais dos filhos segundo o grupo, expressas como mediana $\pm$ semi-amplitude interquartílica, exceto quando sinalizado	28
Tabela 11.	Distribuição do consumo semanal de doces pelos filhos, segundo o grupo	28
Tabela 12.	Distribuição do consumo semanal de frituras pelos filhos, segundo o grupo	29
Tabela 13.	Distribuição do consumo semanal de refrigerantes pelos filhos, segundo o grupo	29
Tabela 14.	Distribuição do consumo semanal de fibras pelos filhos, segundo o grupo	29
Tabela 15.	Distribuição do grau de atividade física habitual dos filhos, segundo o grupo	30
Tabela 16.	Características bioquímicas basais dos filhos segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão	30
Tabela 1A.	Distribuição dos valores do Apgar do 1º, 5º e 10º minutos de nascimento segundo o grupo, expressos como média $\pm$ desvio-padrão	69
Tabela 2A.	Distribuição dos estádios de Tanner dos filhos, segundo o grupo	69
Figura 1.	Peso de nascimento dos filhos e glicemia de jejum materna, durante a gestação, dos três grupos	31
Figura 2.	Índice de massa corporal atual dos filhos e glicemia diária materna, durante a gestação, dos três grupos	32

AIG: Adequado para a Idade Gestacional
CA: Circunferência Abdominal
CB: Circunferência do Braço
CMB: Circunferência Muscular Braquial
DM: Diabetes Melito
DMG: Diabetes Melito Gestacional
DMT1: Diabetes Melito Tipo 1
DMT2: Diabetes Melito Tipo 2
GD: Glicemia Diária
GIG: Grande para a Idade Gestacional
GJ: Glicemia de Jejum
IMC: Índice de Massa Corporal
PA: Pressão Arterial
PCT: Prega Cutânea Tricipital
PG: Perfil Glicêmico
PIG: Pequeno para a Idade Gestacional
RN: Recém-Nascido
TGD: Tolerância à Glicose Diminuída
TGN: Tolerância à Glicose Normal
TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose

Introdução

A prevalência de diabetes melito tipo 2 (DMT2) entre as crianças aumentou de 5 a 10 vezes em relação à década passada. O DMT2 tornou-se uma doença pediátrica, principalmente em americanos de origem africana e hispânica, em quem entre 25 a 50% de casos novos de crianças diabéticas são agora do tipo 2 (1).

A obesidade é nitidamente o maior fator de risco para o DMT2 em adolescentes (1). A obesidade na infância também representa um problema de Saúde Pública crescente desde que a freqüência de crianças afetadas parece aumentar continuamente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil (2-5). Dados de pesquisas nacionais dos EUA indicam a prevalência de 30,3% de obesidade em crianças entre 6 e 11 anos de idade (3,5). Prevalência semelhante, isto é, de 25 a 35% de obesidade foi observada em crianças de 11 anos de idade, a maioria da raça branca e residentes em *Rhode Island* (5). No Brasil, pesquisas nos últimos 10 anos têm verificado a prevalência de sobrepeso/obesidade de cerca de 10% nas regiões Nordeste e Sudeste (6-8) e de aproximadamente o dobro desta em cidade da região sul (8). Mais especificamente, Veiga et al. (4) observaram que adolescentes da região mais rica (Sudeste) e mais pobre (Nordeste) do Brasil mostraram um grande aumento no índice de massa corporal (IMC) de 1975 a 1997. No Sudeste, a prevalência de sobrepeso para ambos os sexos atingiu 17% em 1997, enquanto no Nordeste, a prevalência triplicou, alcançando 5% entre os meninos e 12% entre as meninas. Meninas mais velhas morando em áreas urbanas do Sudeste foram exceção, apresentando diminuição de prevalência de 16% para 13% nas pesquisas de 1989 para 1997. Para todos os meninos e meninas mais jovens, os valores do IMC para o 85º percentil em 1997 foram muito mais elevados que os valores para o 95º percentil em 1975.

Igualmente aos adultos, na infância a obesidade predispõe a doenças metabólicas (como o DMT2) e a doenças cardiovasculares (2,3). Em vários países, programas de prevenção foram iniciados para diminuir a freqüência de crianças e adolescentes obesos (2). Uma maneira efetiva de prevenir o desenvolvimento da obesidade e das doenças relacionadas, cardiovasculares e DMT2, poderia ser a identificação e caracterização dos grupos de alto risco (2).

Assim, é de interesse verificar se na população brasileira filhos de mães que tiveram na gestação diferentes graus de intolerância à glicose têm risco aumentado de desenvolverem obesidade e DMT2 no futuro.

Em grupos populacionais predominantemente compostos por indivíduos caucasianos e em índios Pima, observou-se que filhos de mães diabéticas na gestação apresentaram na infância e adolescência maior ocorrência de DMT2 (9,10) e de obesidade (9-12).

Tallarigo et al. (13) observaram que na $28 \pm 2^{\text{a}}$ semanas de gestação a glicemia de 2 horas após uma carga oral de 100 g de glicose, embora na faixa da normalidade, associou-se positivamente com a frequência de macrosomia fetal.

Conseqüentemente, empenhar todos os esforços num ótimo controle metabólico de gestantes com distúrbios glicêmicos, mesmo mínimos, é conduta que deverá diminuir a frequência de obesidade e DMT2 nas populações, embora não haja estudos comprobatórios (14). Em adultos, com risco aumentado para desenvolverem DMT2, por apresentarem tolerância à glicose diminuída (TGD) (15) ou história de diabetes melito gestacional (DMG) (16), a adoção de mudanças no estilo de vida (15) ou estas associadas a tratamento farmacológico para diminuir a resistência à insulina (16) proporcionou a redução de 50-60% da probabilidade de progressão para o DMT2 num período de 3-4 anos.

Também associada à elevação do IMC tem-se a dislipidemia. O processo aterosclerótico e o sobrepeso, associados aos níveis lipídicos, que antigamente eram observados apenas na população adulta, agora têm início prematuramente na infância (3,17-19). A detecção de níveis séricos elevados de colesterol na infância é importantíssima para a identificação das crianças que correm maior risco de desenvolver doença arterial coronariana na idade adulta e que podem se beneficiar de uma intervenção dietética mais intensa (19). Franca & Alves (19) avaliaram 414 crianças saudáveis na faixa etária de 5 a 15 anos de idade e naturais de Pernambuco. Cerca de 30% apresentaram um perfil lipídico aterogênico, caracterizado por altos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL-colesterol. Entre 2430 jovens, com idade de 12 a 19 anos, participantes do *Third National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III*, Cook et

al. (3) observaram que 23% apresentavam níveis elevados de triglicérides séricos e/ou baixos da fração HDL-colesterol sérica.

Estudos na população britânica e de Louisiana - EUA (*The Bogalusa Heart Study*) que envolveram grande número de crianças, observaram que a pressão arterial (PA) estava relacionada, principalmente, com o peso e a altura atuais e com a história familiar materna de hipertensão arterial, de forma direta, e com o peso de nascimento, de forma indireta (20-22). Em 1253 escolares de Maceió - AL, com idade média de 12 anos, Moura et al. (23) observaram frequência de 7,7% de hipertensão arterial, que foi significativamente mais elevada naqueles com sobrepeso em relação aos com peso adequado. No estudo nacional norte-americano (*NHANES III*, 1988-1994), Cook et al. (3) verificaram que 4,9% de jovens entre 12 e 19 anos eram hipertensos.

Em avaliação recente de 99 adolescentes brasileiros com história familiar de DM2, observou-se prevalência de 6% da síndrome metabólica (conjunto dos distúrbios acima referidos) e 24,2% deles apresentavam pelo menos um dos distúrbios que compõem a síndrome (24). Em índios Pima, observou-se na população infantil o desenvolvimento de componentes da síndrome metabólica: obesidade, DM2 e hipertensão arterial relacionado aos seguintes fatores: peso de nascimento (grande e pequeno para a idade gestacional) e exposição intra-útero ao diabetes (5). Na *Rhode Island*, entre crianças de 6 a 11 anos de idade e sendo a maioria caucasianas, observou-se frequência de 50% da síndrome metabólica em filhos de mães que tiveram DMG e que nasceram grandes para a idade gestacional (GIG) (risco de 3,6). Também tiveram risco aumentado para a síndrome metabólica (risco de 2,0) os filhos de mães obesas e que nasceram GIG (5). Em jovens entre 12 e 19 anos de idade e participantes do *NHANES III*, Cook et al. (3) observaram a prevalência de 4,2% de síndrome metabólica, que aumentava para 28,7% naqueles com sobrepeso ($IMC \geq 95^o$ percentil, para idade e sexo).

Filhos de mães que tiveram diabetes durante a gestação desenvolvem com maior frequência DM2 (9,25,27) e obesidade (11,12,26,27) na vida futura, sugerindo que influências do ambiente intra-uterino determinadas pela mãe diabética poderiam agir para programar risco tardio de doença metabólica (28).

Em ratas tornadas diabéticas ficou bem demonstrado que as alterações metabólicas e hormonais próprias, isto é, hiperglicemia, catabolismo protéico e lipídico e diminuição da razão insulina/glucagon plasmáticos, respectivamente, durante a gestação determinaram deficiência de secreção de insulina em condições basais e DMG nas gerações seguintes (25).

Em filhos de mães diabéticas ou com DMG, da população de Chicago - EUA, onde 60% eram caucasianas, observou-se ocorrência crescente de TGD e diabetes melito (DM) até os 16 anos de idade, sendo significativamente maior que a do grupo controle a partir dos 5 anos de idade. Entre os filhos de mães diabéticas durante a gestação, o risco de TGD/DM foi de 3,6 naqueles com concentração aumentada de insulina no líquido amniótico, que corresponde à secreção integrada de insulina pelo feto (9).

Em índios Pima, a glicemia de 2 horas após uma carga oral de glicose (75g), no 3º trimestre da gestação, foi considerada expressão da glicemia intra-útero a que o feto está exposto. Observou-se associação positiva entre este parâmetro e a incidência de DM2 na vida futura dos filhos, sendo o risco de 1,6 (27). Semelhante associação foi observada também com o peso de nascimento, a circunferência da cintura e o IMC dos filhos na idade de 10 a 14 anos (27).

Na mesma população de Chicago - EUA, Silverman et al. (12) observaram, em estudo prospectivo de filhos de mães diabéticas na gestação, maior ocorrência de obesidade em comparação à do grupo controle e à curva-padrão ponderal nacional e local a partir dos 5 anos de idade. Pelos estudos de associação das variáveis analisadas, sugeriram que este resultado é determinado por fatores genéticos (peso materno pré-gestacional elevado) e do ambiente intra-uterino, que causam ativação prematura das ilhotas β pancreáticas do feto (elevação da concentração de insulina no líquido amniótico) (12,26).

Na Alemanha, gestantes com diabetes melito tipo 1 (DM1) ou com DMG tiveram filhos com porcentagem aumentada de tecido adiposo ao nascimento e com maior ocorrência de obesidade com o crescimento, de 1 a 9 anos de idade. A aumentada prevalência de obesidade na infância foi determinada pelas alterações metabólicas e hormonais maternas que agem no organismo fetal durante a vida intra-uterina (11). Diferente dos achados de Silverman et al. (12),

os dados antropométricos dos pais não tiveram influência no peso dos filhos ao nascimento e posteriormente. Por outro lado, o meio intra-uterino alterado como determinante exclusivo de obesidade da prole no futuro, tem apoio nos resultados observados em índios Pima. Os índios Pima constituem uma comunidade fechada (*Gila River Indian Community*), localizada no Arizona - EUA, com uma elevada prevalência de diabetes (DMT2) e obesidade (29).

A hipótese de Pedersen, publicada em 1954 (30), estabelece que as alterações metabólicas e hormonais maternas, durante a gestação, determinam as conhecidas morbididades neonatais. Os mecanismos envolvidos são razoavelmente compreendidos. Resumidamente, níveis diminuídos de insulina materna determinam elevação de substratos energéticos, que passam a placenta, principalmente a glicose. Na circulação fetal, estes vão atingir seus órgãos alvos estimulando o crescimento e a secreção de insulina. Especialmente, o tecido adiposo é sensível à insulina, aumentando em quantidade. Assim, resulta a macrossomia, entre outras alterações específicas do filho de mãe diabética.

Posteriormente, em 1980, a hipótese de Freinkel (28), propõe que as alterações metabólicas e hormonais maternas, durante a gestação, determinam também morbididades, como intolerância à glicose e obesidade, principalmente a partir da adolescência dos filhos. Aqui, os mecanismos envolvidos são menos compreendidos. Brevemente, os metabolitos energéticos de origem materna podem influenciar o desenvolvimento de eventos futuros nos filhos. Tal ocorreria por modificação da expressão fenotípica de genes em células já diferenciadas e pouco replicadoras durante o desenvolvimento intra-uterino. Os efeitos por longo prazo dependeriam de os distúrbios metabólicos da economia materna ocorrerem em momento de as células fetais estarem em fase de diferenciação, proliferação e/ou maturação funcional.

Dispondo de Serviço de Obstetrícia que dispensa atenção especial para a tolerância à glicose durante a gestação, interessou-nos estudar as conseqüências de diferentes graus de intolerância à glicose no desenvolvimento futuro dos filhos. Desconhecemos estudo semelhante em nossa população.

O peso de nascimento está muito relacionado com o risco de desenvolvimento de DMT2 e obesidade no futuro, uma vez que é determinado pelo meio intra-uterino, além dos fatores genéticos.

Gerlini et al. (31) observaram efeito pronunciado do controle glicêmico sobre o crescimento do conceito pré- e pós-natal em gestantes diabéticas. Mesmo em gestantes não diabéticas, a variação glicêmica na faixa de normalidade foi determinante do crescimento e desenvolvimento fetais (13,32).

Em grupos predominantemente caucasianos, observou-se em filhos de mães diabéticas na gestação, maior ocorrência de recém-nascidos (RNs) GIG (33,34), de acordo com o seqüenciamento proposto por Pedersen (30): aumento da glicemia materna → aumento da glicose e da insulina plasmáticas do feto → macrossomia. O aumento do peso de nascimento foi também influenciado pelo peso/IMC pré-gestacional materno como observado inicialmente por Udall et al. (apud 33) e por outros posteriormente (35). Estes RNs teriam células adiposas maiores que determinariam obesidade no futuro. Em caucasianos, menos vezes observou-se que também o baixo peso de nascimento (PIG) se relacionou com obesidade futura, delineando uma curva em U para a relação entre peso de nascimento e IMC futuro (36).

A obesidade, causando resistência à insulina, pode desencadear o DMT2 naqueles com menor capacidade de secreção insulínica. Assim, em diferentes populações o GIG (35), mas também o PIG (37,38) ou ainda ambos (curva em U), como nas populações dos índios Pima (39,40), de Taiwan (41) e da Finlândia (42), determinaram maior ocorrência de DMT2 no futuro. Para ambas as alterações do peso de nascimento, o mecanismo envolvido seria o da resistência à insulina.

Em gestantes acompanhadas no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, foi observado que aquelas que apresentaram níveis glicêmicos diários elevados tiveram com mais frequência filhos GIG (53,8%) comparativamente àquelas com o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) alterado (28,6%) (43). É de interesse avaliar se esta diferença permanece quanto ao desenvolvimento futuro de DMT2 e obesidade por estes filhos.

Conhecendo que outros fatores, além dos distúrbios glicêmicos maternos durante a gestação e o peso de nascimento, interferem na ocorrência de DMT2 e obesidade na infância e adolescência, foi necessário elaborarmos um questionário de avaliação bastante amplo, envolvendo condições da gestação, história familiar das doenças crônicas mais frequentes e condições de vida pós-natais como: hábitos alimentares, estilo de vida, escolaridade, doenças e situação socioeconômica.

Além da relação entre diferentes graus de distúrbios glicêmicos na gestação e a ocorrência futura na prole de DMT2 e obesidade, interessou-nos avaliar possível interferência quanto ao desenvolvimento puberal e intelectual, à PA e ao perfil lipídico.

Objetivos

Observar se diferentes graus de hiperglicemia durante a gestação determinam diferentes frequências de DM2 e obesidade e morbidades associadas: hipertensão arterial e dislipidemia na infância e adolescência dos filhos ou interferem no desenvolvimento puberal e intelectual destes filhos.

Indivíduos e Métodos

O estudo foi realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - UNESP, no período de fevereiro de 2005 a agosto de 2006. Neste estudo, foram avaliados os filhos de gestantes, que foram acompanhadas pelo Serviço de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da FMB, no período de 1988 a 1999 e participaram de estudos prévios (44-47).

Os endereços foram obtidos dos prontuários médicos ou dos registros dos estudos prévios e as mães com seus filhos, convidadas a participar deste estudo por meio de ligação telefônica ou carta.

Das 107 mães e 127 filhos pretendidos, puderam participar do estudo 57 mães (53,3%) e 73 filhos (57,5%).

Durante a gestação-alvo (a partir da 24ª semana de gestação), as mães foram classificadas quanto à tolerância à glicose em 4 grupos, de acordo com os resultados do TOTG (100g) e do perfil glicêmico (PG): IA (TOTG e PG normais), IB (TOTG normal e PG alterado), IIA (TOTG alterado e PG normal) e IIB (TOTG e PG alterados), constituindo-se nos grupos de Rudge (43). Para a avaliação do TOTG, seguiram-se os critérios propostos pelo *National Diabetes Data Group*, 1979 (48). O PG era considerado alterado desde que um valor glicêmico, de jejum ou pós-prandial, fosse igual ou superior a 90 e 130 mg/dL, respectivamente (43,49).

Os **73** filhos participantes foram então subdivididos em 3 grupos de acordo com a classificação materna acima: **27** do grupo 1 (filhos de mães IA, ou controle), **23** do grupo 2 (filhos de mães IB, ou com hiperglicemia diária) e **23** do grupo 3 (filhos de mães IIA e IIB, ou com DMG).

Tendo o projeto de pesquisa sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição (Anexo I), os participantes compareciam ao Laboratório de Endocrinologia e Metabologia - Hospital das Clínicas da FMB às 7h30 tendo seguido as orientações recebidas.

Inicialmente, explicava-se a ambos, mães e filho(s), em que consistia o trabalho e após consentimento livre e por escrito da mãe (Anexo II), procedia-se à coleta dos dados.

Filho – 1º passo: Exames bioquímicos

Tendo observado jejum noturno de 8 a 12 horas, era puncionada uma veia periférica e colhida uma amostra (6 mL) de sangue para dosagem de: glicose, colesterol total e frações e triglicérides séricos.

A seguir, era oferecido o desjejum.

Filho – 2º passo: Medidas antropométricas e de exame físico

● Peso e Altura:

Após a retirada dos sapatos e das roupas mais pesadas, as medidas do peso corporal e da altura foram realizadas utilizando balança antropométrica (Filizola^R, Brasil) com precisão de 0,1 kg para o peso e de 0,1 cm para a altura (50).

● Envergadura:

Na posição supina, com o corpo apoiado à parede e os braços estendidos, foi medida a distância entre a extremidade do 3º dedo da mão esquerda e do mesmo dedo da mão direita utilizando-se fita milimétrica, inextensível e com precisão de 0,1 cm (Lange Skinfold ^R, EUA) (51).

● Distância púbis-pé:

Na posição supina, com o corpo apoiado à parede, mediu-se a distância entre o púbis e o solo com fita milimétrica, inextensível e com precisão de 0,1 cm (Lange Skinfold ^R, EUA) (51).

● **Circunferência abdominal (CA):**

Foi medida na altura da cintura, dois dedos abaixo da cicatriz umbelical, na região mais larga do abdômen por meio de fita milimétrica, inextensível e com precisão de 0,1 cm (Lange Skinfold[®], EUA) (52).

● **Circunferência do braço (CB):**

Foi medida no ponto médio do braço direito, entre o acrômio e o olécrano por meio de fita milimétrica, inextensível e com precisão de 0,1 cm (Lange Skinfold[®], EUA) (53).

● **Prega cutânea tricipital (PCT):**

Foi aferida em milímetros, na face lateral do braço não dominante, no ponto médio da distância entre a projeção lateral do processo acromial e a margem inferior do processo olecraniano, determinado por fita milimétrica, inextensível e com precisão de 0,1 cm. A prega é tomada 1 cm acima do ponto médio marcado, na face posterior do braço, aplicando-se o adipômetro (Lange Caliper[®] - Cambridge Scientific, EUA), com pressão constante de 10 g/mm³. Foram feitas três medidas, utilizando-se o valor médio dos dois valores mais próximos (54).

● **Pulso:**

Foi medido por palpação durante um minuto estando o participante sentado e relaxado por mais de 10 minutos (55).

● **Pressão arterial (PA):**

Foi aferida, estando o participante em repouso por mais de 10 minutos em ambiente calmo e com temperatura agradável, no braço direito

estendido e na altura do coração. Utilizou-se esfigmomanômetro de mercúrio (Tycos^R, EUA) e estetoscópio (Tycos^R, EUA). Adotou-se a definição de PA sistólica como o primeiro som audível (fase 1 de Korotkof) e PA diastólica como o último som audível (fase 5 de Korotkof) (56). Quando necessário, fez-se a correção das medidas pela CB (57).

● Estadiamento Puberal:

Avaliou-se a maturação sexual com base nos padrões desenvolvidos por Tanner (58).

Mãe e Filho(s) – 3º passo: aplicação de um questionário

Foi elaborado previamente um protocolo de avaliação nutricional (Anexo III), cujos dados foram obtidos da mãe e de seu(s) filho(s) e dos respectivos prontuários. As seguintes informações foram de interesse:

- ♦ Aspectos socioeconômicos e culturais, envolvendo: grau de instrução materna; renda familiar per capita; tipo de habitação e condições de saneamento básico da moradia.
- ♦ História da gestação-alvo, envolvendo: idade materna; tempo de gestação (baseado na data da última menstruação e/ou na avaliação ultra-sonográfica) e classificado o RN como sendo pré-termo, se <37 semanas, a termo, se ≥ 37 e ≤ 42 semanas e pós-termo, se >42 semanas (59); peso e IMC maternos pré-gestacionais, considerando-se de acordo com o valor do último, desnutrição, se $< 19,8 \text{ kg/m}^2$, normalidade, se $\geq 19,8$ e $\leq 26,0 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso, se $\geq 26,1$ e $\leq 29,0 \text{ kg/m}^2$ e obesidade, se $\geq 29,1 \text{ kg/m}^2$ (60); ganho ponderal materno; intolerância alimentar; ocorrência de hipertensão arterial, uso de medicamentos, tabagismo e alcoolismo; glicemia média de jejum e diária do 2º e 3º trimestres; tipo de parto.
- ♦ Antecedentes do filho, envolvendo: data de nascimento; idade atual; peso de nascimento; estatura de nascimento; avaliação pediátrica ao nascimento com base no Índice de Capurro (61) e sendo o RN classificado como tendo peso

adequado para a idade gestacional (AIG), quando entre 3 e 3,999 kg, PIG, quando entre 2 e 2,999 kg e GIG, quando igual ou acima de 4,0 kg (62); valor do Apgar no 1º, 5º e 10º minutos de vida; duração do aleitamento materno, sendo considerado adequado quando exclusivo por no mínimo os seis primeiros meses de vida (63); idade na introdução de alimentos; grau de escolaridade; doenças, cirurgia, e traumas ocorridos; uso crônico de medicamentos, fumo, álcool e drogas ilícitas; hábito intestinal; ingestão hídrica; alergia alimentar; tipo e frequência de atividade física; história familiar de: DM, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade.

- ♦ Recordatório alimentar habitual incluindo: tipo de alimento, quantidade e número de refeições ao dia (64) e frequência alimentar incluindo frequência do consumo de frituras, doces, refrigerantes e fibras (65).

A glicemia e o perfil lipídico foram dosados pelo método da química seca (aparelho Vitros 750^R, Johnson e Johnson, New York, EUA). Os valores de normalidade considerados foram para a glicemia: <100 mg/dL, de acordo com a *American Diabetes Association*, 2006 (66); para o colesterol total sérico: <170 e <200 mg/dL, LDL-colesterol sérica: <110 e <100 mg/dL, HDL-colesterol sérica: >35 e >45 mg/dL e triglicérides séricos: <130 e <150 mg/dL, para as idades de 2 a 19 anos e acima de 19 anos, respectivamente, segundo a III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001 (52).

O IMC foi calculado como a razão entre peso (kg) e o quadrado da altura (m²) (67) para os filhos com 10 ou mais anos de idade. Segundo o seu valor, aqueles entre 10 e 19 anos foram classificados como eutróficos, se entre os percentis 5º e 85º, como tendo sobrepeso, se entre os percentis 85º e 95º e como obesos, se em percentis acima do 95º (68). Os filhos com 19 ou mais anos de idade foram considerados eutróficos se o IMC estava entre os percentis 10º e 75º, tendo sobrepeso, se entre os percentis 75º e 95º e obesos, se nos percentis acima do 95º (69). E, para as idade entre 7 e 10 anos, foi usada a razão peso (kg)/altura (m), sendo as crianças consideradas eutróficas se o seu valor está entre os percentis 5º e 85º, tendo sobrepeso, entre os percentis 85º e 95º e obesas, nos percentis superiores ao 95º (68). Em todas as faixas etárias e nas três classes de peso relativo à altura há distinção entre os sexos e raças.

A diferença entre altura e envergadura é considerada adequada se menor que 5 cm (51).

A porção superior do corpo, isto é, a distância cabeça-púbis, que resulta da diferença entre altura e distância púbis-pé, não deve diferir em mais de 5 cm da porção inferior do corpo ou distância púbis-pé (51).

Entre as idades de 2 e 19 anos, para ambos os sexos, consideraram-se adequados os valores entre 52 e 87 cm para a CA (70). Acima dos 19 anos de idade, a CA foi considerada aumentada se superior a 80 cm para o sexo feminino e superior a 98 cm para o sexo masculino, segundo a III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001 (52).

A CB foi classificada em função do sexo e da idade em percentis, sendo considerada desejável entre o 5º e o 95º percentis (53).

A PCT foi classificada também em percentis, de acordo com sexo, idade e raça, sendo considerada adequada se entre o 5º e o 95º percentis (54).

A partir das medidas da CB e da PCT foi então calculada a circunferência muscular do braço (CMB), segundo a fórmula:

$$\text{CMB} = \text{CB} - (0,314 \times \text{PCT})$$

e classificada em percentis, de acordo com sexo e idade. Consideram-se adequados os valores compreendidos entre os percentis 5º e 95º (71).

Os valores pressóricos foram considerados normais ou elevados para aqueles com idade até 17 anos e 11 meses, segundo sexo, idade e percentil de estatura (50º e 75º), pelos critérios estabelecidos pelo III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (56), isto é, normotensão quando abaixo do 90º percentil, tendo como limite superior os valores entre o 90º e o 95º percentis e hipertensão arterial quando acima do 95º percentil. A partir dos 18 anos de idade, os valores pressóricos acima de 130 x 85 mmHg foram considerados elevados (72).

A frequência de pulso tem como faixa de normalidade os valores de 60 a 70 bpm para os homens e de 65 a 80 bpm para as mulheres (55).

Quanto ao hábito de fumar, foi considerado fumante aquele que fuma, não importando a frequência e a quantidade.

Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, foi considerado como tendo o hábito de ingeri-las aquele que pelo menos bebe socialmente.

Consideramos como tendo história familiar para as doenças - DM, hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade - aqueles que referiam parentes em 1º e/ou 2º grau acometidos.

A avaliação da ingestão calórica foi feita utilizando-se o programa Virtual Nutri^R, considerando-se sexo, idade e tipo de atividade física (64). A classificação do consumo de doces, frituras, refrigerantes e fibras foi baseada na frequência de ingestão semanal destes componentes dietéticos: baixo: até 2 vezes, moderado: 3 a 4 vezes, e alto: mais de 4 vezes (65).

Adotamos como definição dos graus de atividade física (ex.: caminhada, bicicleta, natação e dança) da seguinte maneira: leve, quando praticada até 3 vezes/semana, até 30 minutos em ritmo leve; moderado, quando praticada igual ou mais de 5 vezes/semana, de 30 a 45 minutos, com leve aumento de frequência cardíaca; intensa, quando praticada mais de 5 vezes/semana, por mais de uma hora, incluindo exercícios de repetição que envolve força muscular (maratonistas, atletas) (73).

Análise Estatística

O trabalho envolveu estudo de variáveis quantitativas e qualitativas de três grupos de ex-gestantes e seus respectivos filhos.

Para as variáveis quantitativas, utilizou-se a técnica da análise de variância para o modelo com um fator paramétrico quando a variável apresentava aderência à distribuição normal de probabilidades e não-paramétrico, na falta desta (74). Quando o teste utilizado foi paramétrico, as medidas descritivas foram expressas em média $\pm$ desvio-padrão, quando não paramétrico, mediana $\pm$ semi-amplitude interquartilica.

As variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (75,76). Foram utilizadas letras minúsculas para indicar os resultados das comparações entre grupos, fixada a categoria de resposta e, letras maiúsculas, nas comparações das categorias de respostas dentro do grupo. Para a interpretação das letras, deve-se proceder da seguinte maneira:

- i) duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração;
- ii) duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Na comparação de variáveis quantitativas de cada um dos três grupos entre participantes e não-participantes, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes (74).

Todas as conclusões, no presente trabalho, foram discutidas no nível de 5% de significância.

Resultados

Cerca de 50% de ex-gestantes de projeto anterior não puderam participar deste estudo, compreendendo cerca de 40% das gestações que seriam consideradas no presente trabalho. Os 56 filhos não-participantes eram assim subdivididos nos três grupos: 27 do grupo 1 (filhos de mães IA, ou controle), 19 do grupo 2 (filhos de mães IB, ou com hiperglicemia diária) e 10 do grupo 3 (filhos de mães IIA e IIB, ou com DMG). Nos grupos 1 e 2, o número de filhos participantes e não-participantes foi semelhante; no grupo 3, constituído por menor número de indivíduos, todavia, o número de não-participantes correspondeu a apenas 30% do grupo.

A comparação entre mães-filhos participantes e não-participantes de cada grupo quanto às variáveis que puderam ser analisadas: idade materna, glicemias de jejum e diária durante a gestação, idade gestacional e peso de nascimento do RN não mostrou diferença significativa, exceto serem as mães não-participantes dos grupos 1 e 2 mais jovens (G1: 24 ± 5 vs 31 ± 7 anos; G2: 26 ± 6 vs 33 ± 10 anos) e o peso de nascimento dos RNs não-participantes do grupo 3 mais baixo (3154 ± 616 vs 3667 ± 527 g).

1. Mães

As principais características maternas durante a gestação dos três grupos participantes encontram-se nas Tabelas 1-4. Em várias delas não houve diferença entre os grupos: eram mulheres com cerca de 30 anos de idade; a maioria apresentando IMC de eutrofia ou sobrepeso (Tabela 1); tiveram um ganho ponderal máximo desejado (12 kg) (Tabela 1); a maioria possuía até o 2º grau de escolaridade (Tabela 3); cerca de 80% (G1: 80,8%, G2: 81,0%, G3: 80,8%) não apresentaram hipertensão arterial; 70 a 80% (G1: 73,1%, G2: 76,2%, G3: 80,8%) não fumaram; e, cerca de 50 a 60% dos partos foram do tipo cesariana (Tabela 4).

A glicemia de jejum média durante a gestação foi semelhante entre os grupos 1 e 2 e significativamente mais elevada no G3 (Tabela 1). A glicemia média diária na gestação foi significativamente diferente entre os três grupos e com valores crescentes do G1 ao G3 (Tabela 1). Assim, as gestantes com DMG

(G3) apresentaram glicemia de jejum e glicemia diária mais elevadas que as dos grupos com tolerância à glicose normal (TGN) (G1) e com hiperglicemia diária (G2). Estas, por sua vez também, apresentaram glicemia diária mais elevada que as do grupo com TGN. Conseqüentemente, o tratamento com insulina, associado às orientações alimentares, foi necessário para os grupos 2 e 3, compreendendo 14 e 31% das gestações, respectivamente (Tabela 2). Esta frequência foi significativamente maior apenas para as gestantes com DMG comparativamente às com TGN.

2. Filhos

A) Período Neonatal

As principais características dos filhos no período neonatal acham-se nas Tabelas 5-7.

Ao nascimento, os RNs dos três grupos não diferiram quando à idade gestacional, sendo cerca de 90% deles a termo, e à estatura, todavia, os do grupo 3 apresentaram peso significativamente mais elevado que o dos dois outros grupos (Tabela 6). O peso de nascimento dos filhos teve comportamento semelhante ao da glicemia de jejum materna durante a gestação (Figura 1). A maioria nasceu bem, com Apgar do 1º minuto de 9 e do 10º minuto de 10, não havendo diferença entre os grupos (Tabela 1A, Anexo IV). Nos três grupos, houve equilíbrio entre os sexos feminino e masculino (Tabela 5). Segundo a idade gestacional, o peso de nascimento foi adequado em 57 a 77% dos RNs, não havendo diferença entre os grupos (Tabela 7). A duração mediana do aleitamento materno foi de 4 a 6 meses e a idade em que ocorreu a introdução de alimentos foi de 4 ou 5 meses, não havendo diferença entre os grupos (Tabela 6).

Todos tiveram desenvolvimento neuro-psico-motor adequado, exceto dois filhos: um do G2, que teve paralisia cerebral e outro do G1 que teve meningite no período neonatal.

B) Infância e Adolescência

As principais características dos filhos no período atual da infância ou adolescência encontram-se nas Tabelas 8-16.

Os filhos dos grupos 1 e 2 tinham idade semelhante, 15 e 16 anos respectivamente, e eram significativamente mais velhos que os do grupo 3 (12 anos) (Tabela 8).

Os filhos dos grupos 2 e 3 apresentaram IMC significativamente mais elevado que o daqueles do grupo 1 (Tabela 8). O IMC atual dos filhos teve comportamento semelhante ao da glicemia diária materna durante a gestação (Figura 2). Todos eram eutróficos ou tinham sobrepeso, exceto 4,3% do grupo 3 eram obesos (Tabela 9). Os filhos do grupo 3 tinham mais freqüentemente sobrepeso que os do grupo 1 que eram eutróficos em sua maioria. Os filhos do grupo 2 tinham sobrepeso ou eram eutróficos em freqüência intermediária, não diferindo do grupo 1 nem do 3 (Tabela 9). Os três grupos não diferiram quanto à distribuição corporal de gordura (Tabela 8), sendo que as medidas realizadas foram adequadas na maioria dos jovens de cada grupo. Os três grupos também eram semelhantes quanto às proporções corporais (Tabela 8). Apresentavam envergadura proporcional à altura, e próprio da faixa etária em que se encontravam, predomínio do dimídio inferior sobre o superior. Os filhos dos três grupos apresentavam maturação sexual adequada para a idade (Tabela 2A, Anexo IV).

Todos mostraram ao exame físico níveis pressóricos e freqüência de pulso semelhantes e adequados (Tabela 8).

Todos os filhos avaliados tinham grau de escolaridade adequado para idade, exceto a participante do G2 que teve paralisia cerebral.

Nenhum dos participantes sofreu qualquer intercorrência relevante, após o período neonatal, que compromettesse definitivamente o estado de saúde.

Nenhum dos filhos tinha o hábito de fumar e a maioria (76 a 92%) não ingeria bebidas alcoólicas.

Os participantes dos três grupos referiram história familiar semelhante. Houve predomínio (70 a 90%) de presença de familiares com DMT2 e

hipertensão arterial e equilíbrio entre a presença e a ausência de familiares com obesidade ou dislipidemia.

Todos pertenciam a famílias com renda per capita mediana de um salário mínimo (Tabela 10).

Todos dispunham de moradia com as condições básicas de saneamento.

Todos os filhos tinham uma ingestão calórica diária média de 2000 a 2400 kcal (Tabela 10), que foi considerada predominantemente aumentada (57 a 65% dos filhos). Esta quantidade calórica era distribuída em 4 a 6 refeições diárias. O consumo familiar mensal de açúcar e óleo (Tabela 10) foi semelhante nos três grupos e considerado no limite superior do recomendado. O consumo semanal por cada participante de doces (Tabela 11), frituras (Tabela 12) e refrigerantes (Tabela 13) foi semelhante nos três grupos, predominando um consumo elevado. Por outro lado, o consumo semanal e individual de fibras foi também semelhante nos três grupos, mas igualmente distribuído nas três categorias quantitativas (Tabela 14). Igualmente, nos três grupos, 80 a 90% dos filhos referiam hábito intestinal regular. Todos relataram grau de atividade física semelhante, sendo predominante o moderado (Tabela 15).

Quanto à glicemia e o perfil lipídico, em condições basais (8 a 12 de jejum noturno) não houve diferença entre os grupos (Tabela 16) e predominaram valores correspondentes aos padrões de normalidade para idade e sexo.

Tabela 1 - Características maternas durante a gestação-alvo, segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão.

Variável	Grupo (n)			P
	G1 (27)	G2 (23)	G3 (23)	
Idade (anos)	31 $\pm$ 7	33 $\pm$ 10	32 $\pm$ 6	>0,05
IMC* Pré-Gestação (kg/m ²)	23,4 $\pm$ 2,7	24,3 $\pm$ 2,5	25,3 $\pm$ 3,1	>0,05
Ganho Ponderal (kg)	12 $\pm$ 4	11 $\pm$ 5	13 $\pm$ 5	>0,05
Glicemia Jejum (mg/dL)	78 $\pm$ 10 ^a	83 $\pm$ 5 ^a	93 $\pm$ 10 ^b	<0,001
Glicemia Diária (mg/dL)	85 $\pm$ 9 ^a	93 $\pm$ 7 ^b	104 $\pm$ 12 ^c	<0,001

*IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela 2 - Distribuição do tratamento com insulina durante a gestação-alvo, segundo o grupo.

Grupo	Uso Insulina na Gestação		Total
	Não	Sim	
G1	1,000 ^{bB}	0,000 ^{aA}	27
G2	0,857 ^{abB}	0,143 ^{abA}	23
G3	0,692 ^{aB}	0,308 ^{bA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 3 - Distribuição do grau de escolaridade materna, segundo o grupo.

Grupo	Escolaridade			Total
	Analf. + 1º grau	2º grau	Superior	
G1	0,500 ^{aB}	0,385 ^{aAB}	0,115 ^{aA}	27
G2	0,550 ^{aB}	0,400 ^{aAB}	0,050 ^{aA}	23
G3	0,560 ^{aB}	0,400 ^{aAB}	0,040 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 4 - Distribuição do tipo de parto, segundo o grupo.

Grupo	Tipo de Parto		Total
	Via Baixa	Via Alta	
G1	0,462 ^{aA}	0,538 ^{aA}	27
G2	0,429 ^{aA}	0,571 ^{aA}	23
G3	0,385 ^{aA}	0,615 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 5 - Distribuição do sexo dos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Sexo dos Filhos		Total
	Feminino	Masculino	
G1	0,538 ^{aA}	0,462 ^{aA}	27
G2	0,571 ^{aA}	0,429 ^{aA}	23
G3	0,500 ^{aA}	0,500 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 6 - Características dos filhos no período neonatal segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão, exceto quando sinalizado.

Variável	Grupo (n)			P
	G1 (27)	G2 (23)	G3 (23)	
Idade gestacional (sem)	39 $\pm$ 2	39 $\pm$ 2	38 $\pm$ 2	>0,05
Peso nascimento (g)	3282 $\pm$ 401 ^a	3167 $\pm$ 565 ^a	3667 $\pm$ 527 ^b	<0,05
Estatura nascimento (cm)	49 $\pm$ 3	49 $\pm$ 2	50 $\pm$ 2	>0,05
Duração amamentação (meses)*	4 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	6 $\pm$ 3	>0,05
Idade introdução alimentos (meses)	5 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1	>0,05

*Mediana $\pm$ semi-amplitude interquartílica

Tabela 7 - Distribuição do peso de nascimento em relação à idade gestacional dos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Peso Nascimento Segundo Idade Gestacional			Total
	AIG*	PIG [†]	GIG [§]	
G1	0,769 ^{aB}	0,192 ^{aA}	0,038 ^{aA}	27
G2	0,571 ^{aB}	0,381 ^{aB}	0,048 ^{aA}	23
G3	0,692 ^{aB}	0,115 ^{aA}	0,192 ^{aA}	23

*AIG: adequado à idade gestacional; [†]PIG: pequeno para a idade gestacional; [§]GIG: grande para a idade gestacional. Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 8 - Características demográficas atuais dos filhos segundo o grupo, expressas como média ± desvio-padrão.

Variável	Grupo (n)			P
	G1 (27)	G2 (23)	G3 (23)	
Idade (anos)	15 ± 5 ^b	16 ± 3 ^b	12 ± 5 ^a	<0,05
Peso (kg)	50 ± 13	59 ± 15	50 ± 22	>0,05
Altura (cm)	156 ± 17	161 ± 13	148 ± 24	>0,05
IMC* (kg/m ²)	20,3 ± 1,7 ^a	22,5 ± 3,4 ^b	23,1 ± 3,6 ^b	<0,05
Envergadura (cm)	155 ± 21 ^b	162 ± 15 ^b	146 ± 25 ^a	<0,05
Púbis-pé (cm)	81 ± 12	84 ± 9	76 ± 14	>0,05
PCT [†] (mm)	13,8 ± 5,7	14,9 ± 7,3	15,7 ± 5,8	>0,05
CMB [§] (cm)	20,1 ± 3,1	21,9 ± 3,8	19,7 ± 5,2	>0,05
CA [#] (cm)	66,2 ± 6,1	71,4 ± 9,3	70,4 ± 12,1	>0,05
PA* Sistólica (mmHg)	101 ± 11	107 ± 14	102 ± 13	>0,05
PA* Diastólica (mmHg)	68 ± 10	71 ± 7	68 ± 9	>0,05
FP [‡] (b.p.m)	68 ± 13	69 ± 14	70 ± 15	>0,05

*IMC: Índice de Massa Corporal; [†]PCT: Prega Cutânea Tricipital; [§]CMB: Circunferência Muscular Braquial; [#]CA: Circunferência Abdominal; *PA: Pressão Arterial; [‡]FP: Frequência de Pulso.

Tabela 9 - Distribuição da classificação dos filhos em relação ao peso atual, como porcentagem do peso ideal (PI) considerando-se sexo e idade, segundo o grupo.

Grupo	Peso Atual como % PI			Total
	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	
G1	0,852 ^{bB}	0,148 ^{aA}	0,000 ^{aA}	27
G2	0,652 ^{abB}	0,348 ^{abB}	0,000 ^{aA}	23
G3	0,435 ^{aB}	0,522 ^{bB}	0,043 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 10 - Características socioeconômica e nutricionais dos filhos segundo o grupo, expressas como mediana $\pm$ semi-amplitude interquartílica, exceto quando sinalizado.

Variável	Grupo (n)			P
	G1 (27)	G2 (23)	G3 (23)	
Renda per capita (R\$)	363 $\pm$ 125	375 $\pm$ 155	325 $\pm$ 150	>0,05
Ingestão calórica/Dia* (kcal)	2151 $\pm$ 467	2142 $\pm$ 364	2410 $\pm$ 575	>0,05
Consumo familiar de açúcar (kg/pessoa.mês)	1,25 $\pm$ 0,42	1,40 $\pm$ 0,56	1,25 $\pm$ 0,60	>0,05
Consumo familiar de óleo (L/pessoa.mês)	0,88 $\pm$ 0,34	0,80 $\pm$ 0,24	0,80 $\pm$ 0,15	>0,05

*Média $\pm$ desvio-padrão

Tabela 11 - Distribuição do consumo semanal de doces pelos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Consumo de Doces			Total
	Baixo	Moderado	Alto	
G1	0,077 ^{aA}	0,115 ^{aA}	0,808 ^{aB}	27
G2	0,048 ^{aA}	0,190 ^{aA}	0,762 ^{aB}	23
G3	0,038 ^{aA}	0,231 ^{aA}	0,731 ^{aB}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 12 - Distribuição do consumo semanal de frituras pelos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Consumo de Frituras			Total
	Baixo	Moderado	Alto	
G1	0,308 ^{aAB}	0,154 ^{aA}	0,538 ^{aB}	27
G2	0,143 ^{aA}	0,381 ^{aAB}	0,476 ^{aB}	23
G3	0,346 ^{aAB}	0,115 ^{aA}	0,538 ^{aB}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 13 - Distribuição do consumo semanal de refrigerantes pelos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Consumo de Refrigerantes			Total
	Baixo	Moderado	Alto	
G1	0,346 ^{aB}	0,077 ^{aA}	0,577 ^{aB}	27
G2	0,190 ^{aA}	0,238 ^{aAB}	0,571 ^{aB}	23
G3	0,346 ^{aA}	0,192 ^{aA}	0,462 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 14 - Distribuição do consumo semanal de fibras pelos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Consumo de Fibras			Total
	Baixo	Moderado	Alto	
G1	0,308 ^{aA}	0,269 ^{aA}	0,423 ^{aA}	27
G2	0,190 ^{aA}	0,429 ^{aA}	0,381 ^{aA}	23
G3	0,308 ^{aA}	0,346 ^{aA}	0,346 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 15 - Distribuição do grau de atividade física habitual dos filhos, segundo o grupo.

Grupo	Atividade Física			Total
	Leve	Moderado	Intenso	
G1	0,462 ^{aB}	0,462 ^{aB}	0,077 ^{aA}	27
G2	0,333 ^{aAB}	0,524 ^{aB}	0,143 ^{aA}	23
G3	0,346 ^{aAB}	0,538 ^{aB}	0,115 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.

Tabela 16 - Características bioquímicas basais dos filhos segundo o grupo, expressas como média $\pm$ desvio-padrão.

Variável	Grupo (n)			P
	G1 (27)	G2 (23)	G3 (23)	
Glicose sérica (mg/dL)	90 $\pm$ 7	91 $\pm$ 6	93 $\pm$ 7	>0,05
Colesterol total sérico (mg/dL)	156 $\pm$ 30	144 $\pm$ 28	156 $\pm$ 30	>0,05
LDL-C sérica (mg/dL)	87 $\pm$ 25	77 $\pm$ 27	86 $\pm$ 23	>0,05
HDL-C sérica (mg/dL)	51 $\pm$ 13	49 $\pm$ 16	53 $\pm$ 15	>0,05
Triglicérides séricos (mg/dL)	94 $\pm$ 42	84 $\pm$ 21	84 $\pm$ 33	>0,05

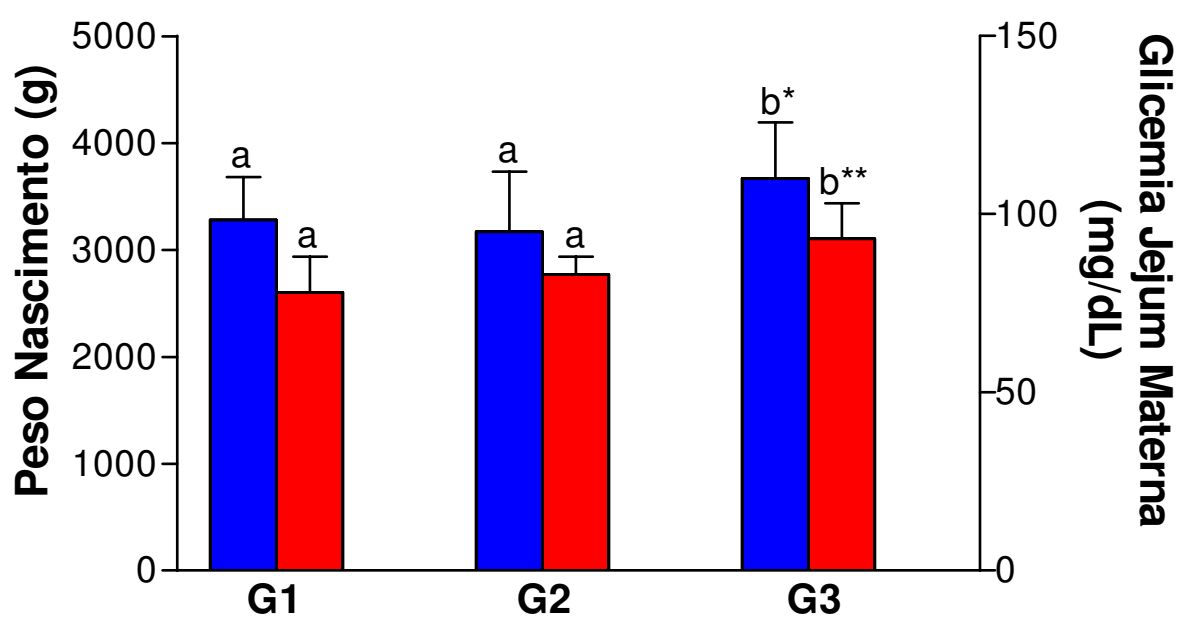


Figura 1. Peso de nascimento dos filhos (■) e glicemia de jejum materna (■) durante a gestação dos três grupos.

* $b > a$, $P < 0,05$; ** $b > a$, $P < 0,001$.

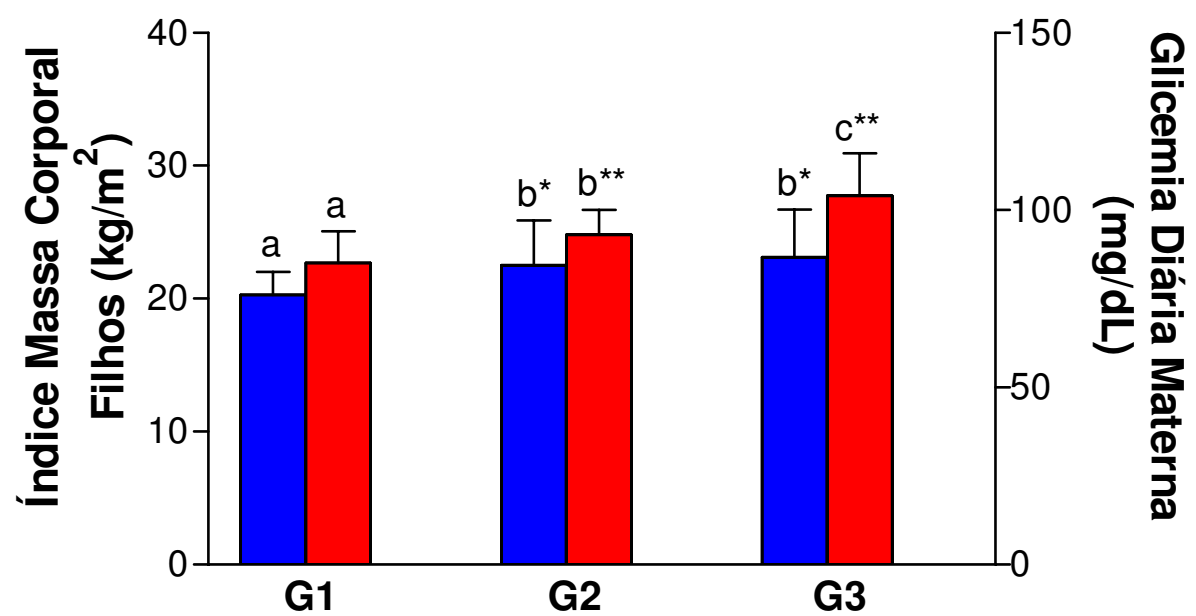


Figura 2. Índice de massa corporal atual dos filhos (■) e glicemia diária materna (■) durante a gestação dos três grupos.

* $b > a$, $P < 0,05$; ** $c > b > a$; $P < 0,001$

Discussão

O estudo envolveu número suficiente de filhos em cada uma das três categorias de tolerância à glicose na gestação: grupo 1 (G1): tolerância à glicose normal; grupo 2 (G2): PG alterado ou hiperglicemia diária; grupo 3 (G3): DMG, tendo a maioria também o PG alterado. Nos grupos 1 e 2, categorias mais numerosas, os participantes foram representativos de seus grupos, uma vez que não diferiram dos não-participantes nas variáveis principais relacionadas à gestação. O grupo 3, menos numeroso, teve maior número de participantes que os dois grupos anteriores, isto é, de 70%. Os 30% não-participantes diferiam dos demais apenas quanto ao peso de nascimento, que foi mais baixo; o seu acréscimo ao grupo dos participantes mantém o peso de nascimento médio do G3 maior que o dos dois outros grupos, todavia, a diferença atinge significância apenas em relação ao do G2.

As mães nos três grupos apresentaram gestações semelhantes e sem outros fatores complicadores, exceto quanto à tolerância à glicose. As mães do G3 tiveram glicemia de jejum significativamente mais elevada que a das mães do G1 (controle) e do G2. As mães do G2 não diferiram das do G1 quanto a este parâmetro. A glicemia média diária foi a única variável distinta entre os três grupos, sendo seu valor crescente do G1 ao G3. Diante deste quadro glicêmico e tendo-se como objetivo atingir e manter valores glicêmicos <90 mg/dL e <130 mg/dL no jejum e nos períodos pós-prandiais, respectivamente, durante a gestação, a necessidade de administração de insulina foi significativamente mais freqüente, envolvendo 30% das gestações, do G3 que nas do G1, cuja freqüência foi nula; em G2 esta freqüência foi cerca da metade da do G3.

Com o ambiente intra-uterino assim caracterizado para os três grupos pudemos avaliar os efeitos dos diferentes níveis glicêmicos na prole, seja no período neonatal, seja mais tarde, na infância, na adolescência (maioria) ou no início da vida adulta.

Ao nascimento, os filhos dos três grupos não diferiram quanto à idade gestacional, sendo a maioria a termo, quanto à proporção dos sexos masculino e feminino e quanto à estatura. Todos nasceram bem de acordo com a pontuação do Apgar recebida nos primeiros 10 minutos de vida.

Os RNs do G3 apresentaram peso significativamente mais elevado que o dos RNs dos G1 e G2, que não mostraram diferença quanto a este parâmetro. Exatamente o mesmo comportamento ocorreu para a glicemia média de jejum das mães. A glicemia média diária materna também foi mais elevada no G3, todavia, a do G2 foi mais elevada que a do G1, mas não teve consequências para o peso dos RNs do G2.

Como os RNs dos três grupos tiveram idade gestacional semelhante, a comparação de seu peso entre os grupos pode ser feita e o seu resultado analisado. Entretanto, a distribuição dos RNs segundo as três categorias de peso relativo à idade gestacional: AIG, PIG e GIG foram semelhantes; apesar de alguma diferença entre os grupos, esta não atingiu significância, havendo nos três grupos predomínio do AIG. É sugestivo que com o aumento do número de participantes em cada grupo haja aumento significativo da frequência de GIG no G3.

Nossos resultados diferiram dos de Rudge et al. (43), isto é, os RNs G2 tiveram peso semelhante ao de G1 e menor que o dos G3. O grupo populacional foi similar, mas o número de participantes foi menor e talvez o grau de controle glicêmico durante a gestação tenha sido melhor.

Freqüentemente foi comprovada a hipótese de Pedersen, divulgada há cerca de 60 anos. Ela estabelece que a hiperglicemia materna determina hiperglicemia e hiperinsulinemia no feto, que causam sua macrosomia (30). O peso de nascimento mais elevado no G3 que observamos em relação aos outros dois grupos pode ser explicado de acordo com a hipótese acima. Em índios Pima e em grupo populacional italiano também os filhos de mães com DMG tiveram maior peso de nascimento que os de mães com TGN (77,78). Nos primeiros, ficou demonstrado o papel maior da hiperglicemia durante a vida intra-uterina em relação a fatores hereditários sobre o peso de nascimento, que foi significativamente mais elevado nos filhos de mães diabéticas na gestação comparativamente àqueles de mães que posteriormente se tornaram diabéticas e não-diabéticas (10).

Em população caucasiana, Gerlini et al. (31) observaram que filhos de mães diabéticas tinham peso de nascimento mais elevado do que o dos filhos

de mães controle, tendo o controle metabólico materno marcante efeito sobre este parâmetro.

Na comparação dos grupos, os resultados foram mais semelhantes entre peso de nascimento e glicemia de jejum materna do que entre peso de nascimento e glicemia diária materna para o G2 comparativamente ao G1. Resultado semelhante foi obtido por Breschi et al. (78) em 503 gestantes italianas, no terceiro trimestre e com TGN, ao avaliarem os níveis glicêmicos e insulinêmicos durante o TOTG. Verificaram que o peso de nascimento relacionava-se positivamente com ambas as glicemias: de jejum e de 2 horas após a carga de glicose, mas de forma mais intensa com a primeira.

No primeiro ano de vida, todas as mães referiram tempo de aleitamento natural e conseqüentemente de introdução de alimentos, semelhantes. Mais importante, o tempo mediano de amamentação materna foi de 4 ou 6 meses para os três grupos, suficiente para diminuir o risco futuro de sobrepeso (79) e de DMT2 (80). Em 324 crianças alemãs, com idade média de 5 anos, observou-se risco para sobrepeso de 0,55 por tempo de amamentação materna maior que 3 meses, ou seja, uma redução de 40 a 50% de risco de sobrepeso na infância (79). Em índios Pima, com menos de 40 anos de idade e filhos de mães não diabéticas durante a gestação, foi relatado que o aleitamento materno, por no mínimo 2 meses, diminuía a taxa de desenvolvimento de DMT2, que nesta população está relacionada ao envelhecimento e ao ganho de peso (80,81). Os autores explicaram a relação entre o aleitamento materno e o risco para desenvolvimento de DMT2 da seguinte maneira: a amamentação com leite materno determinaria uma ingestão calórica mais adequada às necessidades da criança durante estágio crítico do desenvolvimento, além de desencadear respostas hormonais diferentes das da amamentação com leite de vaca, tais como: da insulina em condições basais e pós-prandiais, da neurotensina (que modula a liberação de insulina e glucagon) e da motilina (que contribui para a motilidade gástrica e intestinal).

Com exceção das duas participantes que tiveram no período neonatal paralisia cerebral e meningite, todos relatavam desenvolvimento neuropsico-motor adequado nos 2 primeiros anos de vida. Tal resultado é explicado

pelo fato de os filhos estudados não pertencerem a mães diabéticas e as mães do G3 não terem provavelmente desenvolvido estado catabólico maior, com produção aumentada de corpos cetônicos. Está bem estabelecido o efeito deletério dos corpos cetônicos durante a gestação sobre o desenvolvimento futuro psicomotor e principalmente intelectual da criança. Estudos da *Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center* (12,82) demonstraram em 196 crianças entre 2 e 9 anos de idade, filhos de mães diabéticas e de mães com DMG, correlação negativa do desenvolvimento psicomotor com apenas as concentrações plasmáticas maternas de β -hidróxi-butirato durante o 2º e 3º trimestres.

Uma vez também caracterizados os dois primeiros anos de vida dos filhos participantes, estamos então diante de sua avaliação clínica e laboratorial, que fizemos quando a maioria se encontrava na adolescência.

Os filhos dos três grupos tinham condições socioeconômicas semelhantes e também não diferiram quanto à história familiar de DM2, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia. Todos referiam estilo de vida semelhante: hábitos alimentares, onde apresentavam consumo aumentado de carboidratos simples e de gordura e atividade física de moderada a intensa. Atualmente, estas duas condições têm sido encontradas com frequência em nossa população jovem, sendo os principais fatores causadores de sobrepeso e obesidade (7,8). Também, os participantes dos três grupos não diferiram quanto a vícios, que foram pouco frequentes.

Todos tinham grau de escolaridade apropriado para a idade e interação familiar e social adequadas, exceto a adolescente que teve paralisia cerebral. Yamashita et al. (83) observaram menor QI em crianças de 3 e 4 anos de idade, filhos de mães diabéticas (diferente de nossos participantes) em comparação ao grupo controle. Diferentemente de estudos anteriores, não puderam relacionar este resultado com o controle glicêmico materno, e nem com toxemia materna e fatores pós-natais adversos.

Nenhum havia sofrido morbidade comprometedora do crescimento e desenvolvimento.

A glicemia média diária materna foi crescente do G1 ao G3 assemelhando-se ao IMC dos filhos na adolescência, que foi significativamente mais elevado nos G2 e G3 em relação ao G1. A classificação do peso atual dos filhos como porcentagem do peso ideal (considerando-se sexo e idade) expressou melhor a diferença dos níveis glicêmicos maternos entre os três grupos: no G3 houve maior frequência de sobrepeso e menor de eutrofia em relação ao G1, e foi o único grupo em que houve obesos (4%). Embora não tenha atingido significância, a frequência de sobrepeso no G2 foi intermediária entre os grupos 3 e 1, isto é, menor que a do G3 e maior que a do G1.

Cerca de 30 anos após o marco-histórico, que foi a hipótese de Pedersen no campo da gestação e intolerância à glicose, temos outro, isto é, a hipótese de Freinkel (28). Esta estabelece como alterações do meio intra-uterino podem determinar distúrbios futuros na prole, além do período neonatal (a que se refere a hipótese de Pedersen). Metabolitos maternos atingindo a circulação fetal modificariam a expressão gênica fenotípica de células pouco diferenciadas e pouco replicativas durante o desenvolvimento intra-uterino. Os efeitos posteriores dependeriam de as células estarem sob diferenciação, proliferação ou maturação funcional. Assim, diferente das adaptações fisiológicas na vida adulta, as adaptações durante o desenvolvimento fetal tendem a conduzir a alterações permanentes da estrutura e função do corpo. Daí, a grande importância de se detectar e corrigir o mais precocemente possível qualquer alteração do meio intra-uterino.

Em diferentes grupos populacionais, ficou demonstrada uma associação positiva entre a hiperglicemia materna na gestação e a ocorrência de obesidade na infância da prole (11,26,31,34,77,84,85). Nos índios Pima, Pettitt et al. (84) demonstraram que o estado de tolerância à glicose materna, durante a gestação, se sobrepõe aos fatores hereditários na determinação de obesidade no futuro dos filhos. Nesta relação entre hiperglicemia materna e obesidade na infância dos descendentes, Silverman et al. (26), dosando a insulina no líquido amniótico e o peptídeo C no sangue do cordão umbelical observaram que o fator fundamental é a hiperfunção prematura das células β . Ainda, para Plagemann et al. (11) o aumento da prevalência de obesidade em crianças alemãs entre 1 e 9

anos de idade, filhos de mães diabéticas tipo 1 ou de mães com DMG, teria a seguinte explicação: hormônios, como a insulina, e/ou substratos no feto determinariam a diferenciação e a maturação de reguladores do sistema nervoso central, causando uma “programação defeituosa” dos sistemas neuroendócrinos, controladores do metabolismo e do peso.

O IMC significativamente mais elevado dos adolescentes do G3 em relação ao dos adolescentes do G1 pode ter sido também influenciado pelo maior peso de nascimento, que apresentaram. Em filhos de mães com DMG (34) ou não (36) e em estudos grandes, populacionais (86), ficou demonstrado que peso de nascimento elevado se associou a IMC aumentado na criança ou jovem. Tanto em caucasianos como nos índios Pima, a relação entre peso de nascimento e IMC futuro determinou uma curva em U (36).

Além do aumento do IMC nos filhos dos grupos 2 e 3 em relação aos do G1 associado à hiperglicemia materna, não observamos alterações nas proporções corporais, na distribuição da gordura corporal e no desenvolvimento puberal.

A elevação dos níveis glicêmicos observados nas mães dos grupos 2 e 3 durante a gestação em relação aos do G1 não alterou a glicemia de jejum dos filhos avaliados. Todavia, não podemos concluir que a hiperglicemia intra-útero observada não determinará maior ocorrência de TGD ou DMT2 num futuro mais distante. Isto porque: 1) o DMT2 é doença de manifestação tardia, geralmente depois dos 40 anos de idade (87), 2) a glicemia pós-prandial, cuja expressão pode ser considerada a glicemia de 2 horas após uma carga de glicose (75g), geralmente se eleva primeiro que a glicemia oral de jejum na evolução do estado de TGN para o de DMT2 (88), 3) o aumento do número de indivíduos avaliados em cada grupo poderá mostrar diferenças entre eles quanto a esta variável.

Em ratas tornadas diabéticas, obteve-se transmissão da condição diabetogênica para a 2ª e a 3ª gerações, indicando que, independente de fatores genéticos, a hiperglicemia materna durante a gestação foi o fator indutor direto de eventos futuros na prole (25).

Vários estudos na comunidade de índios Pima (10,27,89,90) demonstraram associação positiva entre os níveis glicêmicos durante a vida intra-

uterina e a ocorrência de DMT2 (por meio do TOTG - 75g) entre 10 e 24 anos de idade. Mais importante que os fatores genéticos, a exposição intra-útero ao diabetes materno associou-se com aumento de 10 vezes do risco para o desenvolvimento de diabetes na infância. Nesta população, a obesidade, também estimulada nestes filhos, influenciaria a frequência aumentada de DMT2 observada. Mesmo em mães não-diabéticas, estudo amplo mostrou que variação de 23 mg/100 mL da glicemia materna durante a gestação, determinava aumento de 56g do peso de nascimento, aumento do peso na infância e risco de 1,6 vezes para o desenvolvimento de DMT2 na adolescência e vida adulta (27).

No Canadá, constituído por população caucasiana de baixo risco para o DMT2, Malcolm et al. (14) avaliaram filhos de mães com TGD aos 9 anos de idade. Diferente da maioria dos estudos, observaram que, independentemente do grau de controle da glicemia materna, havia aumento da frequência de intolerância à glicose (avaliada pelo TOTG) e de obesidade. Os autores sugeriram que a hiperglicemia materna modificaria a expressão fenotípica das células fetais β -pancreáticas (aumentando sua secreção) e adiposas. Apoiando nossos resultados não observaram alteração da glicemia de jejum, que consideraram parâmetro não adequado para o rastreamento de intolerância à glicose nestes filhos.

No Sudeste de Berlim Plagemann et al. (2) acompanharam até 9 anos de idade filhos de mães com DMT1 (n=129) e com DMG (n=69). Por meio do TOTG, observaram 11 a 13% de filhos com TGD.

Também na população de Chicago - USA, Silvermann et al. (9,12) acompanharam número grande de filhos de mães diabéticas (maioria com DMT1) ou com DMG até a puberdade. Observaram aumento crescente da frequência de TGD (por meio do TOTG): 1,2% a 19,3%, com o progredir da idade: menores de 5 anos a 10-16 anos (no grupo controle, com 10-16 anos, observou-se 2,5% de TGD). Após ajustes para sexo, idade e IMC, a elevação da concentração de insulina no líquido amniótico, conseqüente à hiperglicemia materna e fetal, determinou um risco de 3,6 vezes para a ocorrência de TGD.

Estudo da secreção de insulina, por meio de teste de infusão endovenosa de doses crescentes de glicose, e da sensibilidade à insulina, por meio do *clamp* euglicêmico, foi realizado em 15 filhos de mães com DMT1

comparativamente a 16 filhos, cujos pais tinham DMT1, por Sobngwi et al. (91). Ambos os grupos foram pareados quanto sexo, idade, peso de nascimento, tipagem do HLA, e medidas antropométricas. O estado de tolerância à glicose foi determinado pelo TOTG, durante o qual, além da glicemia, foram dosados os hormônios: insulina, peptídeo C e polipeptídeo pancreático plasmáticos. Aos 23 anos, os filhos de mães diabéticas tipo 1 apresentavam secreção de insulina diminuída, sem aumento da adiposidade e da resistência à insulina, causando uma frequência maior de TGD (33%). Os autores propuseram como mecanismos a ação deletéria da hiperglicemia intra-útero sobre as células β -pancreáticas do feto ou causando lesão do núcleo ventromedial hipotalâmico com menor estimulação vagal das células β -pancreáticas e secreção diminuída do polipeptídeo pancreático.

Embora os filhos do G3 apresentassem peso de nascimento maior que o dos outros dois grupos e na idade média de 12 anos, IMC também mais elevado que o dos grupos 1 e 2, não observamos maior ocorrência de DMT2 por medida da glicemia de jejum. Os comentários antes apresentados são também válidos neste ponto.

Em diferentes grupos populacionais como índios Pima (39,40), chineses de Taiwan (41) e europeus (38), a relação entre peso de nascimento e a ocorrência futura de DMT2 determina uma curva em U. Em caucasianos, filhos de mães que apresentaram DMG, aos 7 anos, as medidas de glicemias de jejum e pós-prandiais mostraram maior ocorrência de DMT2 nos que ao nascimento foram GIG em relação aos que tiveram peso AIG: 8,5% vs 3,3% (35). Tanto para o peso de nascimento acima como abaixo do padrão de normalidade, o mecanismo para o desenvolvimento futuro de DMT2 (a partir da infância) é a presença de obesidade e conseqüentemente resistência à insulina, independentemente da etnia (39,41,42).

Apesar de os filhos dos três grupos estarem habituados à alimentação com conteúdo de açúcar e gordura acima do desejado, não apresentaram dislipidemia e foram semelhantes quanto às concentrações séricas do colesterol e suas frações e dos triglicérides. Nosso resultado difere do de Franca & Alves (19), provavelmente por envolver grupo étnico diferente e de tamanho amostral e não populacional.

As crianças e jovens participantes dos três grupos apresentaram-se normotensos e com níveis pressóricos sistólicos e diastólicos semelhantes entre si. Tal resultado é explicado por ter havido pequena frequência de obesidade (4,3% no G3) (20,21) e de peso de nascimento baixo (21,22). Ainda, diferiu do de outro estudo brasileiro (23), por compreender grupo com etnia diferente (Interior do Estado de São Paulo vs Capital do Estado de Alagoas) e número de indivíduos estudados menor (tamanho amostral vs tamanho populacional).

A hiperglicemia durante a vida intra-uterina e a presença de elevada frequência de história familiar de DMT2 e hipertensão arterial associaram-se nos adolescentes estudados a maior ocorrência de sobrepeso. Também em grupo populacional de jovens, brasileiros, com história familiar de DMT2 e com TGN a síndrome metabólica não ocorreu nos grupos com IMC normal (n=46) ou de sobrepeso (n=30) (24). Por outro lado, entre os índios Pima, as crianças com peso de nascimento que as classifica como GIG ou PIG e/ou expostas ao diabetes na vida intra-uterina desenvolvem com maior frequência os componentes da síndrome metabólica: obesidade, DMT2 e hipertensão arterial (5). Também em crianças caucasianas da *Rhode Island*, Boney et al. (5) observaram alta ocorrência da síndrome metabólica, que correlacionou com: peso de nascimento classificado como GIG, diabetes e obesidade maternas durante a gestação. Mais uma vez, a discrepância destes resultados pode estar na diferença étnica dos grupos estudados e no número de indivíduos avaliados.

Conclusões

Concluindo, observamos que a glicemia materna foi crescente do grupo 1 ao 3, assim como a frequência de sobrepeso dos filhos com 12 a 16 anos de idade. Esta frequência foi significativamente maior nos filhos G3 em relação aos G1 e intermediário nos G2.

Por outro lado, a elevação glicêmica durante gestação nas mães G2 e mais ainda nos G3, em relação às G1, não se acompanham de aumento da ocorrência de DMG2, hipertensão arterial ou dislipidemia e de distúrbios do desenvolvimento puberal e intelectual dos respectivos filhos.

Para diminuir a ocorrência de sobrepeso e mesmo de obesidade na adolescência e certamente também na vida adulta é necessário detectar o mais precocemente possível o DMG e nestas gestantes procurar um ótimo controle das glicemias de jejum e pós-prandiais. Os filhos de mães que tiveram DMG precisam ser acompanhados e educados para a aquisição de hábitos de vida saudáveis. Embora com conseqüências menores que as de gestantes com DMG, as gestantes com a hiperglicemia diária e seus filhos devem também receber cuidados semelhantes, e assim o PG juntamente com o TOTG deve ser realizado no 2º trimestre da gestação, ou antes, se necessário.

Seria interessante que os participantes deste estudo continuassem a ser acompanhados longitudinalmente como realizado em grupo populacional predominantemente caucasiano de Chicago (92) e nos índios Pima (93) para verificarmos se haverá o desenvolvimento de outras morbidades como o DMG2, principalmente no G3.

Resumo

Tem aumentado a prevalência de obesidade e diabetes melito tipo 2 (DMT2) na infância e adolescência. À obesidade, associam-se outras morbidades como hipertensão arterial e dislipidemia. Em diferentes populações, observou-se em filhos de mães diabéticas na gestação risco aumentado para o desenvolvimento futuro de obesidade e DMT2. Nosso objetivo foi observar se diferentes graus de hiperglicemia durante a gestação determinam diferentes frequências de obesidade e suas co-morbidades na infância e adolescência dos filhos.

Participaram 73 filhos distribuídos em 3 grupos de acordo com a tolerância à glicose apresentada pela mãe durante a gestação: G1: 27, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e perfil glicêmico (PG) normais - controle; G2: 23, TOTG normal e PG alterado - hiperglicemia diária; G3: 23, TOTG e PG alterados - diabetes melito gestacional (DMG). Todos foram submetidos à avaliação clínica com medidas de antropometria, a coleta de uma amostra de sangue para dosagem da glicemia, do colesterol total e frações e dos triglicérides séricos, após jejum noturno de 8 a 12 horas, e a um questionário amplo compreendendo condições da gestação, dados neonatais, hábitos de vida, principalmente os referentes à alimentação, história familiar e condições socioeconômicas. Os 3 grupos foram comparados utilizando-se análise de variância para as variáveis quantitativas e o teste de Goodman para as variáveis qualitativas.

Durante a gestação, as mães G3 apresentaram glicemia de jejum (GJ) e glicemia diária (GD) significativamente mais elevadas que as do G1 (93 ± 10 vs 78 ± 10 mg/dL; 104 ± 12 vs 85 ± 9 mg/dL, respectivamente; $P < 0,001$) e do G2 (93 ± 10 vs 83 ± 5 mg/dL; 104 ± 12 vs 93 ± 7 mg/dL, respectivamente; $P < 0,001$). As mães G2 apresentaram GD mais elevada que a do G1 (93 ± 7 vs 85 ± 9 mg/dL; $P < 0,001$). Necessitaram de tratamento com insulina 14,3% das gestantes G2 e 30,8% das gestantes G3 ($G3 > G1$; $P < 0,05$). O peso de nascimento dos filhos G3 foi mais elevado que o dos filhos G1 e G2 (3667 ± 527 vs 3282 ± 401 (G1) = 3167 ± 565 g (G2); $P < 0,05$). Os filhos G1 e G2 tinham idade semelhante e eram mais velhos que os G3 (15 ± 5 , 16 ± 3 , 12 ± 5 anos, respectivamente; $P < 0,05$). O índice de massa corporal (IMC) atual dos filhos G3 foi semelhante ao dos filhos G2 e ambos mais elevados que o dos filhos G1 ($[23,1$

$\pm 3,6 = 22,5 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2] > 20,3 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$; $P<0,05$). Os filhos G3 apresentaram maior frequência de sobrepeso que os G1 (52,2 vs 14,8%; $P<0,05$) e os filhos G2 apresentaram frequência intermediária (34,8%), não diferente da dos outros 2 grupos. Apenas em G3 houve obesos (4,3%). A pressão arterial foi normal e não diferente entre os grupos. A glicemia e o perfil lipídico basal foram normais e semelhantes entre os grupos.

Mães com DMG, apresentando hiperglicemia de jejum e diária, têm filhos com maior peso de nascimento e maior frequência de sobrepeso na adolescência. Mães que apresentam apenas hiperglicemia diária durante a gestação causam maior ocorrência de sobrepeso na adolescência sem, todavia, atingir significância. Ambos os grupos de gestantes precisam ser diagnosticadas e tratadas para provavelmente diminuir a ocorrência de obesidade na adolescência e, conseqüentemente, na vida adulta. Seus filhos precisam ser acompanhados e incentivados à aquisição de hábitos de vida saudável para combater o excesso de peso no seu futuro.

Abstract

The prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents has increased. Other diseases such as hypertension and hyperlipidemia may be consequences of obesity. Studies on different populations have shown that offspring of women with diabetes during pregnancy have a major risk of developing obesity and T2DM. Our aim was to verify whether different levels of hyperglycemia during pregnancy affect the frequency of childhood and adolescent obesity and its morbidities in offspring.

Three offspring categories were used in this study: G1: 27 from nondiabetic mothers (normal oral glucose tolerance test (OGTT) and diurnal plasma glucose profile (GP); G2: 23 from mothers with daily hyperglycemia (normal OGTT and abnormal GP); and G3: 23 from mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) (abnormal OGTT and GP). All underwent clinical evaluation with anthropometric measurements. Blood was sampled after 8 to 12 hours of overnight fasting to measure glucose, total cholesterol and fractions, and triglycerides. They and their mothers answered a questionnaire on gestational conditions, neonatal data, lifestyle, focusing on food habits, family history, and socioeconomic status. Analysis of variance and Goodman's test were used to compare the differences in quantitative and qualitative variables respectively between the three groups.

During pregnancy G3 mothers showed significantly higher fasting plasma glucose (FPG) and daily plasma glucose (DPG) than G1 (93 ± 10 vs. 78 ± 10 mg/dL; 104 ± 12 vs. 85 ± 9 mg/dL, respectively; $P < 0.001$) and G2 (93 ± 10 vs. 83 ± 5 mg/dL; 104 ± 12 vs. 93 ± 7 mg/dL, respectively; $P < 0.001$). G2 mothers had higher DPG than G1 (93 ± 7 vs. 85 ± 9 mg/dL; $P < 0.001$). Insulin treatment during pregnancy was necessary in 14.3% of G2 and 30.8% of G3 ($G3 > G1$; $P < 0.05$). G3 offspring birthweight was higher than G1 and G2 ($3,667 \pm 527$ vs. $3,282 \pm 401$ (G1) = $3,167 \pm 565$ g (G2); $P < 0.05$). G1 and G2 children were the same age and older than G3 (15 ± 5 , 16 ± 3 , 12 ± 5 years, respectively; $P < 0.05$). G3 adolescent body mass index (BMI) was similar to G2 and both were higher than G1 ($[23.1 \pm 3.6 = 22.5 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2] > 20.3 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$; $P < 0.05$). More G3 adolescents were overweight than G1 (52.2 vs. 14.8%; $P < 0.05$); the value for G2 was intermediate (34.8%) and not significantly different to the other two groups.

Obesity was only found in G3 children (4.3%). Blood pressure and baseline plasma glucose and lipids were normal and similar between groups.

Offspring of mothers with GDM and fasting and daily hyperglycemia have higher birthweight and higher overweight frequency in adolescence. Offspring of women with daily hyperglycemia only had a tendency to being overweight but without reaching significance. Pregnant mothers from these two groups need to be detected and treated in an attempt to decrease the prevalence of obesity in adolescence and then in adult life. Their offspring must be followed up and encouraged to live a healthy lifestyle so they can avoid excess weight in the future.

*Referências Bibliográficas**

*Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. Ann Intern Méd 1997; 126: 36-37.
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2003. 240p.

1. Rosenbaum M, Nonas C, Horlick M, Fennoy I, Vargas I, Schachner H, et al. and The El Camino Diabetes Prevention Group. β -cell function and insulin sensitivity in early adolescence: Association with body fatness and family history of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5469-76.
2. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997; 40:1094-100.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-7.
4. Veiga GV, Cunha AS, Sichieri R. Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil. *Am J Public Health* 2004; 44:1544-8.
5. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115:e290-6.
6. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Prevalência de sobrepeso e obesidade nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:162-6.
7. Magalhães VC, Mendonça GAS. Prevalência e fatores associados a sobrepeso e obesidade em adolescentes de 15 a 19 anos das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, 1996 a 1997. *Cad Saúde Pública* 2003; 19 Supl 1:S129-39.
8. Dutra CL, Araújo CL, Bertoldi AD. Prevalência de sobrepeso em adolescentes: um estudo de base populacional em uma cidade no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22:151-62.
9. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1995; 18:611-7.

10. Lindsay RS, Manson RL, Bennett PH, Knowler WC. Secular trends in birthweight, BMI, and diabetes in the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2000; 23:1249-54.
11. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997; 21:451-6.
12. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment: The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:142B-9B.
13. Tallarigo L, Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. *N Engl J Med* 1986; 315:989-92.
14. Malcolm JC, Lawson ML, Gabouwy I, Lough G, Keely E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabetic Med* 2006; 23:565-70.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T, Hamalainen H, Ilame-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; 344:1343-50.
16. Buchanan T, Xiang A, Peters R, Kjos B, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51:2796-803.
17. Valente AM, Newburger JW, Lauer RM. Hyperlipidemia in children and adolescents. *Am Heart J* 2001; 142:433-9.
18. Francoso IA, Coates V. Anatomicopatological evidence of the beginning of atherosclerosis in infancy and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78:137-42.

19. Franca E, Alves JGB. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87:722-7.
20. Voors AW, Webber LS, Frerichs RR, Berenson GS. Body height and body mass as determinants of basal blood pressure in children - The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1977; 106:101-8.
21. Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Early influences on blood pressure: a study of children aged 5-7 years. *Br Med J* 1989; 299:587-91.
22. Law CM, Barker DJP, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991; 66:1291-5.
23. Moura AA, Silva MAM, Ferraz MRMT, Rivera IR. Prevalência de pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. *J Pediatr* 2004; 80:35-40.
24. Silva RCQ, 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; 28:716-8.
25. Aerts L, Holemans K, van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: Consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6:147-67.
26. Silverman BL, Landsberg L, Metzger BE. Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. *Ann N York Acad Sci* 1993; 699:36-45.
27. Franks PW, Looker HC, Kobes S, Touger L, Tataranni PA, Hanson RL, et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 2006; 55:460-5.
28. Freinkel N. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29:1023-35.
29. Bennett PH, Rushforth NB, Miller M, Le Compte PM. Epidemiologic studies in the Pima Indians. *Recent Prog Horm Res* 1976; 32:333-76.
30. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol* 1954; 16:330-42.

31. Gerlini G, Arachi S, Gori MG, Gloria F, Bonci E, Pachi A, et al. Developmental aspects of the offspring of diabetic mothers. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986; 277:150-5.
32. Farmer G, Russell G, Hamilton-Nicol DR, Ogenbede HO, Ross IS, Pearson DWM, et al. The influence of maternal glucose metabolism on fetal growth, development and morbidity in 917 singleton pregnancies in nondiabetic women. *Diabetologia* 1988; 31:134-41.
33. Vohr BR, Lipsitt LP, Oh W. Somatic growth of children of diabetic mothers with reference to birth size. *J Pediatr* 1980; 97:196-9.
34. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, et al. Birth weight and parenteral BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1745-50.
35. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care* 1999; 22:1284-91.
36. Murtaugh MA, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003; 26:187-92.
37. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CM, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130:278-84.
38. Burke JP, Forsgren J, Palumbo PJ, Bailey KR, Desai J, Devlin H, et al. Association of birth weight and type 2 diabetes in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 2004; 27:2512-3.
39. Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999; 22:944-50.
40. Touger L, Looker HC, Krakoff J, Lindsay RS, Cook V, Knowler WC. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005; 28:585-9.

41. Wei J-N, Sung F-C, Li C-Y, Chang C-H, Lin R-S, Lin C-C, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among school-children in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26:343-8.
42. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJP. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3006-10.
43. Rudge MCV, Peraçoli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. *Braz J Med Biol Res* 1990; 23:1079-89.
44. Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Ocorrência de diabetes melito em mulheres com hiperglicemia em gestação prévia. *Rev Saúde Pública* 2003; 37:345-50.
45. Pimenta WP, Rudge MVC, Aragon FF, Padovani CR. Pancreatic β -cell defects in women at risk of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63:87-92.
46. Pimenta WP, Calderon IMP, Cruz NS, Santos ML, Aragon FF, Padovani CR. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in Brazilian women with a history of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:1152-8.
47. Gonçalves LC, Silva MRG, Peraçoli JC, Silveira LVA, Padovani CR, Pimenta WP. Prevalência de hipertensão arterial em mulheres com passado de distúrbios hiperglicêmicos na gestação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:265-70.
48. National Diabetes Data Group. Classification an diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
49. Rudge MVC, Lima GR, Melo E, Luca LA. Diagnóstico do diabetes na gestação - II - Perfil glicêmico. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1988; 3:47-50.
50. Willett W. Nutritional epidemiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.

51. Longui CA. Crescimento normal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE. Endocrinologia para o Pediatra. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. Cap. 1, p.3-10.
52. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2001; 77 Supl 3:1-48.
53. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: University of Michigan; 1990.
54. Cronk CE, Roche AF. Race and sex-specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature. Am J Clin Nutr 1982; 35:347-54.
55. Lurbe E, Aguilar F, Gomes A, Tacons J, Alvarez V, Redon J. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. J Hypertens 1993; 11:S288-99.
56. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. Rev Bras Cardiol 1999; 1:96-132.
57. Mion JRD, Silva H, Marcondes M. Device to correct the reading of blood pressure according to the patients arm circumference. J Hypertens 1986; 4 Suppl 15:S581-93.
58. Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
59. Marcondes E, Costa Filho FA, Ramos JLA, Okay Y. Pediatria básica: Pediatria geral e neonatal. 9ª ed. São Paulo: Savier; 2002.
60. Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy. Washington (DC): National Academy Press; 1990.
61. Martins JF. Crescimento intra-uretino. In: Carvalho O et al. Manual de Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977. p.216-9.

62. Delgado AF. Avaliação nutricional e metabólica da criança. In: Falcão MC, Carraza FR. Manual básico de apoio nutricional em Pediatria. São Paulo: Atheneu; 1999.
63. World Health Organization. Infant and young child nutrition. Geneva: World Health Organization; 2002.
64. Philippi SI, Szarfarc SC, Latterza AR. Virtual Nutri (Programa de Computador). Versão 1.0 para *Windows*. São Paulo: Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP; 1996.
65. Hmenez LG, Marten-Moreno JM. Questionário de frequência de consumo alimentário. In: Majem LIS, Aranceta BJ, Verdú MJ. Nutrition y Salud Publica: Métodos e bases científicas e aplicaciones. Espana: Masson; 1995.
66. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; 29 Suppl 1:S43-8.
67. Quételet A. Antropométrie ou mesure de differentes facultes de l'homme. Bruxelles: C Muquardt ; 1870.
68. World Health Organization. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. WHO Technical Report Series, n. 854.
69. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. In: Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva: WHO; 1997.
70. Li C, Ford ES, Mokadad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. Pediatrics 2006; 118: e1390-8.
71. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr 1981; 34:2540-51.
72. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2004; 82 Supl 4:7-22.

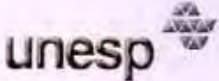
73. Katch FI, McArdle WD. Nutrition, weight control and exercise. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988.
74. Zar JH. Biostatistical analysis. 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1999.
75. Goodman LA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial population. *Ann Math Stat* 1964; 35:716-25.
76. Goodman LA. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. *Technometrics* 1965; 7:247-54.
77. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long-term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 2:119-22.
78. Breschi MC, Seghieri G, Bartolomei G, Gironi A, Baldi S, Ferrannini E. Relation of birthweight to maternal plasma glucose and insulin concentrations during normal pregnancy. *Diabetologia* 1993; 36:1315-21.
79. Schaefer UM, Hartmann R, Pawliczak J, Passow D, Obou-Dakn M, Vetter K, et al. Association of breast-feeding and early childhood overweight in children from mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29:1105-7.
80. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet* 1997; 350:166-8.
81. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:138B-41B.
82. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1753-8.

83. Yamashita K, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T, Yoshimatsu K, et al. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1996; 85:1192-6.
84. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indians women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987; 10:76-80.
85. Kostalova L, Lešková L, Kapellerová A, Štrbák V. Body mass, plasma leptin, glucose, insulin and C-peptide in offspring of diabetic and non-diabetic mothers. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:53-9.
86. Binkin NJ, Yip R, Fleshood L, Trowbridge FL. Birth weight and childhood growth. *Pediatrics* 1988; 82:828-34.
87. Sacks DB, McDonald JM. The pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Am J Clin Pathol* 1992; 105:149-56.
88. Le Roith D. β -cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: Role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002; 113(6A):3S-11S.
89. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37:622-8.
90. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. A study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208-11.
91. 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; 361:1861-5.
92. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:121-5.

93. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: Long-term effects on offspring. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:126-30.

Anexas

Anexo I



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Ética

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 07 de junho de 2.004

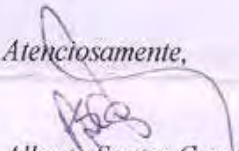
OF 288/2004-CEP
MACAH/asc

Ilustríssima Senhora
Prof. Dr^a Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^a Walkyria

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Avaliação antropométrica e bioquímica de filhos de mães que tiveram distúrbios glicêmicos na gestação" a ser conduzido por Elizabeth Fernandes Buzinaro, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável com recomendação, (xerox em anexo) aprovado em reunião de 07 de junho de 2.004

Atenciosamente,



Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AValiação ANTROPOMétrica e BIOQUÍMICA DE Mães QUE TIVERAM DISTÚRBIOS GLICÊMICOS NA GESTAÇÃO.

Eu _____,
recebi pessoalmente as informações a respeito do protocolo da pesquisa presente que inclui: medidas de peso, altura, pregas cutâneas e coleta de uma amostra de sangue para medida de glicose e colesterol de meu filho _____.

Este trabalho tem como objetivo observar o mais precocemente possível alterações que podem ocorrer em filhos de mães que tiveram na gravidez distúrbios do açúcar no sangue. O benefício deste estudo para o meu filho é poder ser orientado quanto às medidas que evitarão ou tornarão menor os problemas que podem ser conseqüentes do período da gravidez, tais como: obesidade e diabetes mellitus. Este trabalho oferece pouco desconforto e risco para o meu filho, os quais se relacionam com a punção venosa para a coleta de sangue. Este procedimento será realizado por técnico experimentado e serão utilizadas agulhas e seringas descartáveis. Todavia, se ocorrer alguma inflamação ou hematoma no local da punção, o pesquisador responsável assistirá o meu filho sem nenhum gasto para o mesmo. Fica estabelecido que a participação do meu filho é voluntária tendo a liberdade de desistir a qualquer momento do estudo sem nenhum prejuízo para ele.

Os resultados obtidos deste estudo serão apenas utilizados como dados científicos sem identificação do meu filho em nenhum momento.

Com a assinatura abaixo, declaro ser de minha opção autorizar a participação do meu filho após termos sido devidamente esclarecidos e informados sobre o estudo em questão.

Assinatura do Responsável pelo Voluntário.

Profª Drª Walkyria de Paula Pimenta

Responsável Clínico pela pesquisa
End: Rua João Passos, nº 600, aptº91,
tel. (14)38826130 ou (14)38822969

Elizabeth Fernandes Buzinaro

Pesquisadora – Nutricionista
End: Rua Francisco Botti, nº135, São Lúcio
tel. (14)38135567 ou São Lúcio, tel. (14) 81117476

Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP. Rubião Junior, Cep. 18.600-000. Botucatu- SP. Tel. (14)388202969.

Anexo III

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina – UNESP - Botucatu
Departamento de Clínica Médica
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia

Protocolo de Avaliação Nutricional

Dados da Mãe

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Naturalidade: _____

Telefone: _____

I – Identificação:

Prontuário: _____ Grupo: _____

Idade: _____ Estado Civil: _____

II – Aspectos Socioeconômico e Culturais:

Grau de instrução: _____

Nº de salário mínimo/ Nº pessoa: _____

Rede de esgoto: _____

Água encanada: _____

Água potável: _____

Tipo de habitação: _____ Cômodos/pessoa: _____

Casa: própria (), alugada () _____, compromissada () _____, cedida () _____

III – História da gestação:

Idade: _____ Tempo de gestação: _____

Peso pré gestacional: _____ ganho de peso na gestação: _____

Intolerância alimentar: _____

Tipo de parto: _____ nº de filhos: _____

Medicamentos: Sim () Não ()

Etilismo: Sim () Não ()

Tabagismo: Sim () Não ()

Doenças:

- HAS: Sim () Não ()

- DM: Sim () Não ()

Dados do Paciente

I - Identificação:

Nome:_____ RG:_____

Sexo:_____ Data de nascimento:_____ Idade:_____

II – História do paciente:

Peso de nascimento:_____ Estatura:_____

Diagnóstico Nutricional de nascimento:_____

Apgar: 1Min:_____ 5Min:_____ 10Min:_____

Tempo de amamentação _____ Introdução de outros alimentos após amamentação _____

Escolaridade:_____ QI:_____

Doenças:_____ Cirurgia:_____ Traumas:_____

Medicamentos:_____

Vícios (Fumo, álcool, drogas): _____

Doenças familiares: DM () _____ Dislipid. () _____

HAS () _____ Obesidade () _____

III – Avaliação antropométrica:

Parâmetro	Data da avaliação:
Peso atual	
Altura	
IMC	
CB	
PCT	
CMB	
Circ.abd	
Circ.quadril	
Estadio puberal	
PA	
Pulso	
Envergadura	
Púbis/pé	

IV – Exames bioquímicos:

Parâmetro	Data da coleta:
Glicemia de jejum	
CT	
HDL-C	
LDL-C	
TG	

V – Hábitos gerais:

Ingestão hídrica: _____

Hábito intestinal: _____

Intolerância alimentar: _____

Atividade física: Frequência: _____

Diagnóstico Nutricional atual: _____

VI – Recordatório alimentar e Frequência alimentar:

Refeição	Alimento	Quantidade por medidas caseiras
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		

VCT da dieta: _____

Necessidade energética: _____

Frequência alimentar

alimentos	Diariamente	Semanal/te	Quinzenal/te	Mensal/te	nunca
Frituras					
Doces					
Refrigerantes					
Frutas					
Verduras					

- Quantidade de açúcar /mês:_____
- Quantidade de óleo/mês:_____
- Faz o uso de adoçante:_____
- Número de refeições por dia:_____

VII – Desenvolvimento Neuropsicomotor

Com que idade engatinhou?_____

Com que idade sentou?_____

Com que idade falou?_____

Com que idade andou?_____

Controle de esfíncter:

Com que idade parou de usar fralda? _____

Com que idade ingressou na escola?_____

Houve dificuldade para aprender na escola?_____

Relaciona-se bem em casa com os pais e irmãos?_____

E na escola, como é o relacionamento com os colegas de classe?_____

É hiperativo ou mais tranquilo (calmo)? _____

Tabela 1 A -Distribuição dos valores do Apgar do 1º, 5º e 10º minutos de nascimento segundo o grupo, expressos como média $\pm$ desvio - padrão.

Grupo	Apgar			P
	1º	5º	10º	
G1	8 $\pm$ 2	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 0	>0,05
G2	8 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	>0,05
G3	8 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	>0,05

Tabela 2 A - Distribuição dos estadios de Tanner dos filhos segundo o grupo.

Grupo	Estadios de Tanner		Total
	0-III	IV - V	
G1	0,333 ^{abA}	0,667 ^{abA}	27
G2	0,130 ^{aA}	0,870 ^{bB}	23
G3	0,651 ^{bA}	0,349 ^{aA}	23

Duas proporções seguidas de pelo menos uma letra minúscula igual não diferem quanto aos respectivos grupos, na categoria de resposta em consideração; duas proporções seguidas de pelo menos uma letra maiúscula igual não diferem quanto às respectivas categorias de resposta, dentro do grupo em consideração.