

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA
AOS DOIS ANOS DE IDADE CORRIGIDA EM PRÉ-
TERMOS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LUCIANA ALONZO HEIDEMANN

Porto Alegre, Brasil

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA
AOS DOIS ANOS DE IDADE CORRIGIDA EM PRÉ-
TERMOS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER**

LUCIANA ALONZO HEIDEMANN

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Silveira

Co-Orientador: Prof. Dr. Renato Soibelman Procianoy

Porto Alegre, Brasil

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

21/11/2011

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Bruno Caramelli

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP

Profa. Dra. Luciana Friedrich

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

CIP - Catalogação na Publicação

Alonzo Heidemann, Luciana
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA AOS DOIS ANOS
DE IDADE CORRIGIDA EM PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO
AO NASCER / Luciana Alonzo Heidemann. -- 2011.
142 f.

Orientadora: Rita de Cássia Silveira.
Coorientadora: Renato Procianoy.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Síndrome Metabólica. 2. Pré-termo. 3.
Prevalência. 4. Obesidade. I. de Cássia Silveira,
Rita, orient. II. Procianoy, Renato, coorient. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

Aos meus pais, **Altair e Jussara**, pessoas maravilhosas que sempre me incentivaram, me apoiaram e me deram força quando mais precisei. Ao **Rubens**, meu noivo, por todo auxílio, companheirismo e compreensão pelos momentos de ausência. A concretização dessa dissertação é uma vitória conjunta.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que colaboraram de alguma forma para a conclusão deste trabalho.

De modo especial a duas pessoas que me deram a oportunidade de realizar esta pesquisa:

- À minha orientadora, **Dra. Rita de Cássia Silveira**, pessoa muito especial e médica exemplar. Além de colaborar com uma excelente orientação para este trabalho, sempre foi uma amiga que me incentivou, me apoiou e esteve ao meu lado em todos os momentos, bons ou ruins.
- Ao meu co-orientador, **Dr. Renato Soibelman Procianoy**, pelos conselhos e valiosas sugestões ao longo de todo trabalho.

Agradeço também:

- Ao meu irmão **Altair**, por compartilhar os conhecimentos em cardiologia e informática. À minha cunhada **Cíntia** pelas dicas de última hora.
- À **Luciana Teixeira Fonseca**, minha grande amiga. Tornamo-nos amigas na neonatologia e de mãos dadas seguimos para o mestrado onde, sempre juntas e com apoio mútuo, conseguimos terminar esta etapa.

- A todas as amigas conquistadas durante o mestrado, principalmente à psicóloga **Gabriela Filipouski** e à nutricionista **Ana Carolina Terrazzan**, por toda ajuda, de extrema valia.
- A toda equipe do ambulatório de seguimento de prematuros, principalmente à **Dra. Ana Cláudia Weber Benjamin** e à **Dra. Rosanna Nejedlo**, as quais muito incomodei para nunca deixar faltar um exame ou aferição. Muitas vezes tiveram que trabalhar em dobro, para que as perdas permanecessem mínimas. Obrigada.
- A todas as **residentes de neonatologia**, tanto as atuais como as que já passaram pelo ambulatório, pelo excelente trabalho realizado e tão bem registrado.
- À **Vania Naomi Hirakata**, consultora em estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela paciência e todo auxílio na análise estatística.
- À **Rosane Blanguer**, secretária do PPGSCA e à **Renata dos Santos**, bolsista do PPGSCA, por todo auxílio e disponibilidade no esclarecimento das dúvidas ao longo do curso.
- Ao **Alan Neiva**, pela revisão de português e pelo incentivo.
- À **Isaura Riedl** pela revisão do artigo em Inglês.
- A todas as **famílias** que autorizaram seus filhos a fazer parte do estudo.

- A todas as **crianças** lindas e especiais que **fazem parte do ambulatório de seguimento de prematuros**, pois fizeram este trabalho ser muito mais alegre e prazeroso.

RESUMO

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) é um grupo de distúrbios que inclui obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão. Está associada com o desenvolvimento subsequente de doença cardiovascular e diabetes tipo 2. Estudos mostram relação entre baixo peso ao nascer e SM na vida adulta, mas não há estudos sobre a prevalência da SM em pré-termos já na infância precoce.

Objetivo: Medir a prevalência da SM aos dois anos de idade corrigida de pré-termos com peso de nascimento inferior ou igual a 1.500 gramas e os fatores associados.

Metodologia: Estudo transversal aninhado em uma coorte já existente que incluiu crianças em acompanhamento regular no ambulatório de seguimento de prematuros de hospital terciário aos dois anos de idade corrigida. O diagnóstico de SM foi feito com a presença de três ou mais dos critérios de Cook e colaboradores: circunferência abdominal \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 100mg/dl, triglicérides \geq 110mg/dl, HDL colesterol \leq 40mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90. Estudo aprovado pelo CEP da instituição: 09226. Testes empregados: Qui-quadrado, t de Student, Mann-Whitney e Regressão Logística.

Resultados: 235 pré-termos de muito baixo peso foram elegíveis ao programa de seguimento. Destes, 9,4% falharam ao seguimento. A prevalência de SM foi de 15,1%. Doença hipertensiva materna, diabetes gestacional, sexo, idade gestacional, ser pequeno para idade gestacional, sepse precoce e tardia, displasia broncopulmonar, nutrição parenteral com aminoácidos nas primeiras 24 horas de vida, enterocolite necrosante, hemorragia e leucomalácia periventricular, persistência do canal arterial, alimentação no

primeiro ano de vida, *catch-up* de peso, renda e escolaridade materna foram semelhantes entre os grupos. Crianças filhas de mães que tiveram infecção urinária ou ovular e a presença de sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida apresentaram uma maior prevalência de SM em análises univariadas. Usando a Regressão Logística, apenas sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida tiveram associação independente com a presença precoce de SM em pré-termos de muito baixo peso.

Conclusão: A SM já se encontra presente em pré-termos de muito baixo peso aos dois anos de idade e é muito mais frequente do que o esperado. Na análise univariada, encontramos uma associação positiva da SM com fatores intrauterinos como infecção materna. Provavelmente esta situação aumenta o cortisol fetal, programando a SM. Além do mais, a presença de sobrepeso e/ou obesidade é um fator independente para maior prevalência da SM.

Descritores: Prevalência, pré-termos, síndrome metabólica, obesidade.

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome (MS) is a group of disorders which includes obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. It is associated with subsequent development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Some studies suggest a relationship between low birth weight and onset of MS in adulthood, however there is no study showing MS prevalence in preterm, even in early childhood.

Aim: To assess the prevalence of MS in very low birth weight preterm infants at two years corrected age and identify factors possibly associated with a higher occurrence of MS.

Methods: A prospective cohort study of very low birth weight infants at two years corrected age who attended to a preterm follow up clinic of a tertiary hospital. To define Metabolic syndrome we considered the criteria of Cook *et al.*: Waist circumference \geq 90th percentile, fasting glucose \geq 100mg/dl, triglycerides \geq 110mg/dL, HDL cholesterol \leq 40 mg/dl and blood pressure \geq 90th percentile. The presence of three or more of these criteria defines the MS diagnosis. This study was approved by ethics committee of the institution (09226). Chi-square, Student t, Mann-Whitney tests and Logistic Regression were used.

Results: 235 very low birth weight preterm infants were eligible to follow up program. Of these, 9.4% failed. MS prevalence was 15.1%. Maternal hypertensive disorders, gestational diabetes, gender, gestational age, small for gestational age, early and late sepsis, bronchopulmonary dysplasia, parenteral nutrition with amino acids in the first 24 hours of life, necrotizing enterocolitis, hemorrhage and periventricular leukomalacia, patent ductus arteriosus, feeding at discharge and during the first year of life, income and maternal education were similar between groups. Children of mothers who had urinary tract

infection or chorioamnionitis and presence of overweight / obesity at 2 years CA showed a higher MS prevalence in univariate analyses. Using Logistic Regression, only overweight / obesity at 2 years CA was independently associated with the early presence of MS in very low birth weight infants.

Conclusion: MS is already present in preterm of very low birth weight at 2 years corrected age and is higher than expected. In the univariate analysis MS was associated with intrauterine factors such as maternal infection. This situation would lead to an increase in fetal cortisol, programming MS. Furthermore, the early-onset overweight and obesity is an independent risk factor to MS in those newborns.

Keywords: Prevalence, preterm infants, Metabolic Syndrome, obesity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:

A hipótese do Fenótipo “*Thrifty*” 31

Figura 2:

Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III..... 41

Figura 3:

Índice de Massa Corporal em meninos 136

Figura 4:

Índice de Massa Corporal em meninas 137

Figura 5:

Percentil da Circunferência Abdominal de acordo com sexo e idade..... 138

Figura 6:

Níveis de TA em meninos de acordo com idade e percentil de altura 139

Figura 7:

Níveis de TA em meninas de acordo com idade e percentil de altura 140

Quadro 1:

Definições de Síndrome Metabólica em pediatria 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:

Características perinatais dos recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso com e sem Síndrome Metabólica (SM) 97

Tabela 2:

Presença de Síndrome Metabólica e o seguimento ambulatorial das crianças PTMBPN nos dois primeiros anos de idade98

Tabela 3:

Fatores independentes associados com a presença precoce de SM em PTMBPN.....99

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
±	Mais ou menos
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
a	ano
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIG	Adequado para Idade Gestacional
AA	Aminoácidos
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CA	Circunferência Abdominal
cm	centímetros
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>

DMG	<i>Diabetes Mellitus Gestacional</i>
DP	Desvio Padrão
ECN	Enterocolite Necrosante
Ex	Exemplo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO2	Fração de Oxigênio Inspirado
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa
IC	Idade Corrigida
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	<i>High-Density Lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HPIV	Hemorragia Peri-intraventricular
ITU	Infecção do Trato Urinário
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
LPV	Leucomalácia Periventricular
LV	Leite de Vaca

LM	Leite Materno
m	mês
MBPN	Muito Baixo Peso ao Nascer
mg/dL	Miligramas por Decilitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	percentil
PaO₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PCA	Persistência do Canal Arterial
PEG	Pré-Eclâmpsia Grave
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
PTMBPN	Pré-Termo de Muito Baixo Peso de Nascimento
RN	Recém-nascido
SNAPPE II	<i>Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension</i>

ROP	Retinopatia da Prematuridade
SM	Síndrome Metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VM	Ventilação Mecânica
WHO	<i>World Health Organization</i>

Nota: Algumas siglas foram mantidas na sua versão original, em inglês, por serem assim mundialmente reconhecidas.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	20
2- REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1. Pré-termos de muito baixo peso ao nascer	23
2.2. Síndrome Metabólica (SM)	27
2.2.1. Origem da Síndrome Metabólica	27
2.2.1.1. Fenótipo <i>Thrifty</i> (econômico)	30
2.2.1.2. Hipótese do <i>Catch-up</i>	32
2.2.1.3. Hipótese da programação por corticóide	34
2.2.1.4. Programação epigenética	36

2.2.2. Fisiopatologia da Síndrome Metabólica	37
2.2.3. Prevalência da Síndrome Metabólica	38
2.2.4. Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica	40
2.2.5. Prevenção da Síndrome Metabólica	44
2.2.6. Tratamento da Síndrome Metabólica	47
2.3. Síndrome Metabólica e baixo peso ao nascer	50
2.4. Pré-termos e Síndrome Metabólica	53
3- JUSTIFICATIVA	56
4- OBJETIVOS	57
4.1- Objetivo geral	57
4.2- Objetivos específicos	57
5- HIPÓTESE	58
6- METODOLOGIA	58
6.1- Delineamento do estudo	58
6.2- População	58
6.2.1- População da pesquisa	58
6.3- Amostra e amostragem	59

6.3.1- Critérios de inclusão	59
6.3.2- Critérios de exclusão	59
6.4- Variáveis em estudo	60
6.5- Logística	66
6.6- Cálculo do tamanho da amostra	67
6.7- Análise estatística	67
6.8- Considerações éticas	68
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
8- ARTIGO EM PORTUGUÊS	89
9- ARTIGO EM INGLÊS	109
10- CONSIDERAÇÕES FINAIS	129
<u>ANEXOS</u>	130

1- INTRODUÇÃO

Com o progresso dos cuidados intensivos neonatais, a sobrevida de recém-nascidos pré-termo tem aumentado e crianças com idades gestacionais cada vez menores têm recebido alta hospitalar. Assim, a assistência de neonatos de muito baixo peso ao nascer ocupa uma parte importante das atividades das UTIs neonatais e do seguimento ambulatorial (Hack e Fanaroff, 2000). O objetivo maior da terapia intensiva neonatal é aumentar a sobrevida com o mínimo possível de deficiências ou incapacidades atribuíveis ao nascimento muito prematuro. Estudos realizados com recém-nascidos de extremo baixo peso na idade escolar, adolescência e idade adulta revelam altas taxas de dificuldades escolares, deficiências neurosensoriais persistentes e problemas de saúde no seguimento. Um problema de saúde pública, a Síndrome Metabólica, também tem sido observado no acompanhamento pós-alta de crianças com baixo peso de nascimento, mesmo quando nascidas a termo. No pré-termo, há dados isolados referentes à presença de componentes utilizados no diagnóstico da Síndrome Metabólica, com descrições e relatos progressivamente preocupantes (Hack *et al.*, 1996; Hack *et al.*, 2005; Marlow *et al.*, 2005; Wilson-Costello, 2007).

A Síndrome Metabólica é um grupo de distúrbios que inclui obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão. Está associada com o desenvolvimento subsequente de doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (Chen e Berenson, 2007). Sua prevalência está aumentando no mundo todo. Um exemplo é o estudo NHANES (*The National Health and Nutrition Examination Survey*), que aponta o aumento da prevalência de 22% (1988 e 1994) para 34,5% (1999 a 2002), na população adulta (Ford *et al.*, 2002; Ford, 2005). Estudo

realizado em uma capital brasileira mostrou que a SM ocorre em 29,8% da população adulta, sendo que esta porcentagem aumenta significativamente com a idade (Salaroli *et al.*, 2007).

A SM não fazia parte das preocupações dos pediatras até recentemente, pois era considerada rara ou quase inexistente entre crianças e adolescentes. Atualmente, porém, tornou-se imprescindível o conhecimento da mesma na infância, principalmente com a finalidade de intervir preventivamente e de maneira efetiva, no sentido de minimizar os problemas futuros. No entanto, há carência de uma definição uniforme e consistente da SM na infância precoce, uma vez que a maioria dos estudos publicados é de população adulta (Lopez e Campos, 2007).

Cook e colaboradores adaptaram os critérios do *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, propondo como definição de SM em pediatria a presença de três dos seguintes critérios: circunferência abdominal \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 110mg/dl, triglicerídeos \geq 110mg/dl, HDL colesterol \leq 40mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90 (Cook *et al.*, 2003). Em 2003, a Associação Americana de Diabetes reduziu o valor da glicose para \geq 100, sendo este o critério atualmente mais utilizado (*American Diabetes Association*, 2006).

Estudos sugerem uma relação entre baixo peso ao nascimento, especialmente em recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG), e o aparecimento da SM na vida adulta (Barker *et al.*, 1989; Barker *et al.*, 1989; Hales *et al.*, 1991; Hales e Barker, 1992; Barker *et al.*, 1993; Wills *et al.*, 1996; Martyn *et al.*, 1996; Lithell *et al.* 1996; Curhan *et al.*, 1996; Meas *et al.*, 2010). Destes, aqueles que recuperam o peso mais rapidamente após o

nascimento (*catch-up growth*) parecem ter mais chance de apresentar SM (Soto *et al.*, 2003; Fagerberg *et al.*, 2004; Mericq *et al.*, 2005; Ong, 2007; Ekelund *et al.*, 2007; Singhal *et al.*, 2007; Nobili *et al.*, 2008). A hipótese de Barker postula que a adaptação fetal à exposição de poucos nutrientes leva a uma inadaptação à exposição de nutrientes de forma abundante no período pós-natal (*programming in utero*), causando distúrbios metabólicos (Barker *et al.*, 1993; Bursztyn e Ariel, 2006; Fernandez-Twinn e Ozanne, 2006; Lottenberg *et al.*, 2007). Pré-termos também podem apresentar alterações metabólicas, sendo possível, neste caso, que a programação esteja associada ao meio extrauterino agindo de forma adversa (Hofman *et al.*, 2006).

A SM é muito mais frequente nas crianças e nos adolescentes do que se conhecia anteriormente. Essas crianças devem ser tratadas por meio de programas que modifiquem o comportamento tanto alimentar quanto de atividade física, já que esta síndrome está associada à doença coronariana precoce e ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Montes *et al.*, 2006; Lopez e Campos, 2007). A mudança nos hábitos de vida pode adiar ou impedir o aparecimento do DM2, podendo, inclusive, ocorrer a reversão para normotolerância à glicose. A diminuição de peso promove melhora de todos os componentes da SM (Lopez e Campos, 2007). Na ausência de resultado satisfatório com mudanças nos hábitos de vida, algumas medicações podem ser indicadas. O ideal é entendermos que essa epidemia tem início na infância e que o foco de atenção primária deve ser voltado para essa faixa etária (Montes *et al.*, 2006). Diante do exposto, acreditamos que a determinação da prevalência da SM em população de alto risco para esta situação (pré-termos e de muito baixo peso de nascimento) e o conhecimento dos fatores

associados a sua ocorrência devem ser mais bem entendidos para o desenvolvimento de estratégias preventivas futuras. Com este interesse, foi desenvolvida a presente pesquisa.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1) Pré-termos de muito baixo peso ao nascer

Nos últimos anos, poucas especialidades médicas experimentaram tanto progresso e sucesso quanto a neonatologia. Com a regionalização da assistência perinatal, tecnologia aperfeiçoada e maior compreensão de sua fisiopatologia e necessidades específicas, a sobrevivência de recém-nascidos de muito baixo peso (≤ 1.500 gramas) aumentou intensamente (Mac Donald *et al.*, 2005). Estudo realizado nos Estados Unidos mostra que entre 1982-1989 a taxa de sobrevivência de crianças com peso de nascimento entre 500 e 999 gramas era de 49% e aumentou para 68% entre 1990-1999 (Wilson-Costello *et al.*, 2007).

Os fatores associados à prematuridade incluem extremos da idade materna, nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade, hábitos sociais adversos, doenças maternas, infecções ginecológicas e, mais recentemente, gestações múltiplas secundárias à fertilização *in vitro* (Mac Donald *et al.*, 2005).

Existem várias patologias que são frequentes em pré-termos de muito baixo peso, conhecidas e descritas como co-morbidades decorrentes do “nacer prematuramente” (Mac Donald *et al.*, 2005):

- Respiratórias: Doença de membrana hialina, apnéia, extravasamentos de ar, displasia broncopulmonar;
- Cardiovasculares: Persistência do canal arterial;
- Sistema nervoso central: Hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, convulsões;
- Renais: Desequilíbrio eletrolítico, perturbações ácido-básicas, insuficiência renal;
- Oftalmológicos: Retinopatia da prematuridade;
- Gastrointestinais – nutricionais: Intolerância alimentar, enterocolite necrosante, hérnias inguinais, icterícia colestática, retardo do crescimento pós-natal;
- Imunológicos: Defesa precária contra infecções;
- Ósseas: Doença metabólica óssea da prematuridade.

Essas morbidades do período neonatal podem levar a sequelas importantes em longo prazo. Dentre as mais descritas podemos citar:

- Respiratórias: Altas taxas de internação no primeiro ano de vida por causa respiratória, principalmente pelo Vírus Sincicial Respiratório. As crianças com displasia broncopulmonar podem necessitar de oxigênio domiciliar, terapia com broncodilatadores ou diuréticos, e podem apresentar provas de função pulmonar alteradas (Friedrich *et al.*, 2005; Simon *et al.*, 2007; Kairamkonda *et al.*, 2008; Doyle e Anderson, 2010; Ralser *et al.*, 2011);
- Problemas na alimentação e no crescimento: Podem apresentar dificuldade alimentar, alergia alimentar e refluxo gatroesofágico. Também apresentam frequentemente déficit de crescimento (Wood *et al.*, 2003; Hack *et al.*, 2003; Thoyre, 2007) .
- Anemia (Strauss, 2010);
- Doença metabólica óssea: Podem necessitar de suplementação de cálcio, fósforo e vitamina D (Eliakim e Nemet, 2005);
- Problemas oftalmológicos: Podem apresentar retinopatia da prematuridade (ROP), o que pode levar à perda visual significativa ou cegueira, erros de refração (principalmente miopia), estrabismo, ambliopia e glaucoma (Graziano e Leone, 2005);
- Perda auditiva (Zanchetta *et al.*, 2010);

- Problemas dentários: Hipoplasia e manchas do esmalte. Deformação do palato e das cristas alveolares, afetando o desenvolvimento dos dentes (Paulsson *et al.*, 2009);
- Problemas no neurodesenvolvimento: Paralisia cerebral (sendo o tipo mais comum a diplegia espástica), atraso cognitivo e problemas escolares (Hack e Fanaroff, 2000; Hack *et al.*, 1996; Hack *et al.*, 2005; Marlow *et al.*, 2005; Wilson-Costello *et al.*, 2007; Claas *et al.*, 2011; Howard *et al.*, 2011; Howe *et al.*, 2011);
- Problemas do sono (Pierrehumbert *et al.*, 2009);
- Problemas comportamentais: Hiperatividade e/ou déficit de atenção (Delobel-Ayoub *et al.*, 2009).

Em função destas diversas morbidades decorrentes do nascimento prematuro, é importante ter um programa de seguimento de longo prazo organizado como parte da assistência após a alta do recém-nascido de muito baixo peso ao nascer, para acompanhar o crescimento, desenvolvimento e intervir precocemente no manejo das morbidades frequentes, garantindo diagnóstico apropriado, oferecendo tratamento precoce e apoio à criança e à família (Mac Donald *et al.*, 2005). O programa de seguimento deve ser uma extensão dos cuidados perinatais e deve oferecer qualidade de vida ao pré-termo, suporte à família e ao meio social.

2.2) Síndrome Metabólica (SM)

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência insulínica.

Reaven, na década de 1980, observou que a dislipidemia, a hipertensão arterial e a hiperglicemia eram condições frequentemente associadas em um mesmo indivíduo e conferiam maior risco cardiovascular. Tal situação foi chamada de síndrome X (Reaven, 1993). Outros termos como quarteto mortal, síndrome de resistência à insulina e síndrome plurimetabólica têm sido usados para descrever esta associação, mas a denominação atual é Síndrome Metabólica (Kaplan, 1989; DeFronzo e Ferrannini, 1991).

Os componentes da SM, conforme NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) são:

- Obesidade abdominal;
- Dislipidemia;
- Aumento da pressão arterial;
- Resistência insulínica e/ou intolerância à glicose;
- Estado pró-inflamatório;

- Estado pró-trombótico (*National Cholesterol Education Program* (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002).

A presença de SM aumenta as chances de doenças cardiovasculares e DM tipo 2 (Alberti *et al.*, 2006). Estudo realizado em adultos masculinos de 42 a 60 anos mostrou que a SM aumenta 2,6 a 3 vezes a taxa de mortalidade por doença cardiovascular e 1,9 a 2,1 vezes a taxa de mortalidade geral, quando utilizado o critério WHO (*World Health Organization*). Utilizando o critério NCEP (*National Cholesterol Education Program*), a taxa de mortalidade por doença coronariana, doença cardiovascular e mortalidade geral aumenta 3,6; 3,2 e 2,3 vezes, respectivamente (Lakka *et al.*, 2002).

O real papel da SM é controverso, a despeito da sua associação com doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. A principal controvérsia se refere ao fato de ainda não estar bem compreendido se a SM é mais importante para um pior prognóstico do que seus componentes isolados. Sundström e colaboradores evidenciaram que o risco de mortalidade por doença cardiovascular associado à SM não é maior do que apresentar alterações em seus componentes individualmente (Sundström *et al.*, 2006).

Quanto mais cedo houver evidência dos fatores de risco agrupados e quanto maior o tempo de exposição, maior será a chance de desenvolver doença coronariana com pior desfecho (Halpern *et al.*, 2010). A SM, portanto, passa a representar um dos principais desafios da prática clínica nesse início de século.

2.2.1) Origem da Síndrome Metabólica

Evidências epidemiológicas e experimentais sugerem uma associação entre um ambiente pré-natal adverso e o risco de desenvolver SM e doenças relacionadas, confirmando a “origem fetal.” Em anos recentes, o termo “origem fetal/programação” tem sido modificado para “origem do desenvolvimento/programação” para acomodar o conceito de que a programação pode continuar no período pós-natal precoce. Um número de hipóteses tem sido proposto para interpretar o desenvolvimento da programação, mas ainda não se tem um reconhecimento unânime (Luo *et al.*, 2010).

2.2.1.1) Fenótipo *Thrifty* (econômico)

David Barker, graças às suas observações, propôs que as doenças dos adultos têm origem intrauterina (Hipótese de Barker), pois durante a vida fetal há um período crítico, no qual qualquer alteração no ambiente (como a privação nutricional) pode modificar permanentemente o desenvolvimento (Barker, 1990).

Posteriormente, Barker e Hales refinaram suas observações, formando a “Hipótese *Thrifty*”. Segundo esta última, um ambiente fetal e neonatal pobre em nutrientes causa perturbações metabólicas e estruturais permanentes, resultando em doenças tardias. A desnutrição teria um impacto seletivo no crescimento de diferentes órgãos para proteção dos mais vitais (como o cérebro). Esse crescimento alterado durante um período crítico acaba mudando permanentemente a estrutura e a função das células-B pancreáticas, que se programam para sobreviver em um ambiente com pouca nutrição. Consequentemente, estas apresentam dificuldades para manter uma normalidade metabólica quando há alimentos em abundância (Hales e Barker, 1992).

Se o insulto ocorrer no início da gestação, quando a organogênese e diferenciação ocorrem, pode causar defeitos estruturais. Já se o insulto ocorrer no final da gestação, quando ocorre a maturação fetal, pode causar mudanças funcionais (Fowden *et al.*, 2006). Esta hipótese é a mais aceita nos dias de hoje (Luo *et al.*, 2010). Hales e Barker representam esta hipótese em diagrama abaixo (Hales e Barker, 2001):

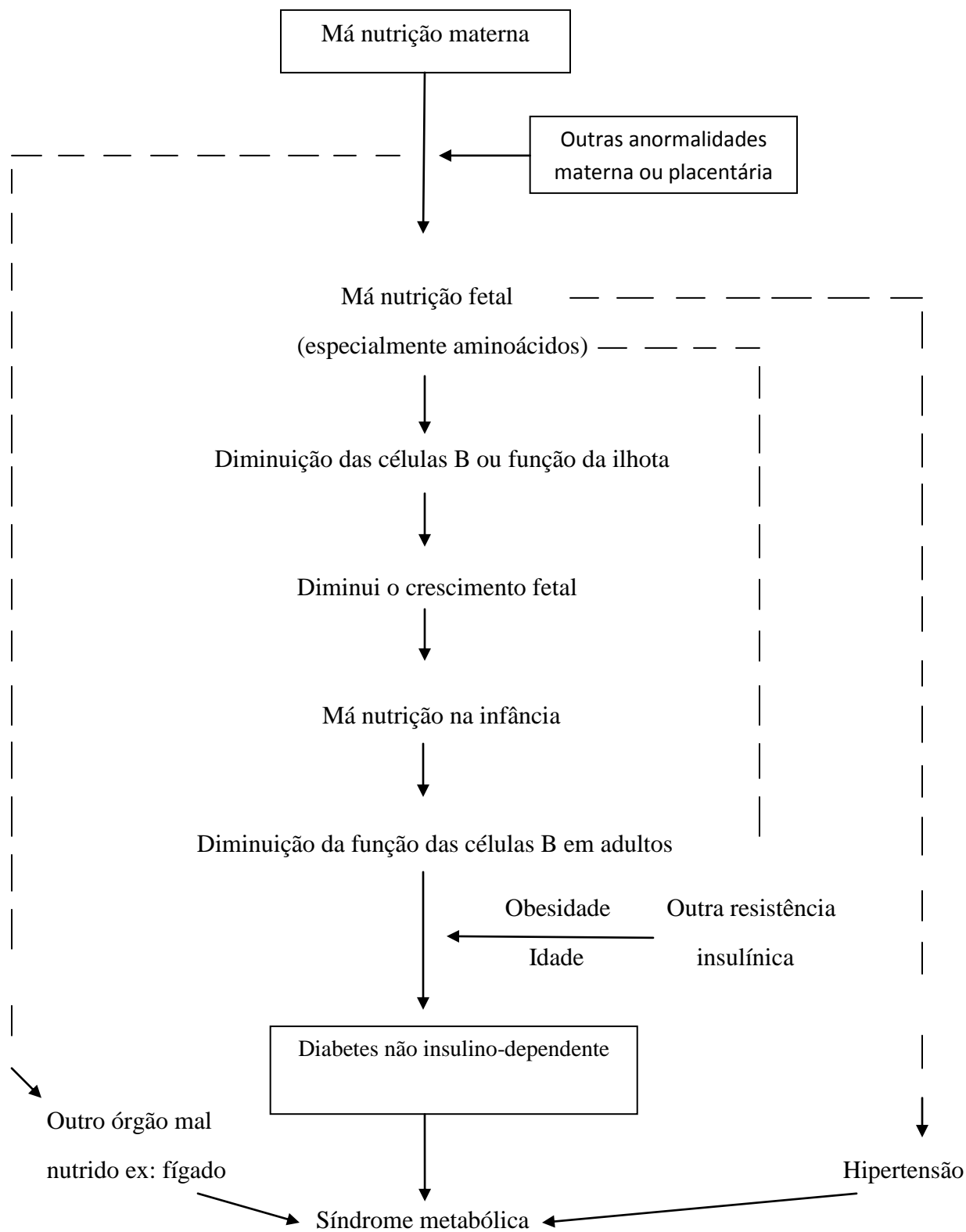


Figura 1. A hipótese do Fenótipo “*Thrifty*”. Adaptado de Hales e Barker, 2001.

2.2.1.2) Hipótese do *Catch-up*

Catch-up, um termo criado por Prader e colaboradores em 1963, significa velocidade acelerada de crescimento após um período de crescimento lento ou ausente, permitindo recuperar uma deficiência prévia (Rugolo, 2005). Estudos mostram que a maioria das crianças de baixo peso apresenta *catch-up* e que grande parte deste ocorre nos primeiros 6 a 12 meses (Karlberg e Albertsson-Wikland, 1995).

Inicialmente a idéia era de que o *catch-up* só traria vantagens, tanto em curto prazo (redução da morbidade e mortalidade infantil) como em longo prazo (na estatura final quando adultos e na função cognitiva) (Karlberg e Albertsson-Wikland, 1995; Lundgren *et al.*, 2001; Victora e Barros, 2001).

Hack e colaboradores em 1982 mostraram que crianças que apresentaram *catch-up* em até oito meses de idade corrigida tiveram um desfecho melhor. Além disso, a ausência de *catch-up* esteve associada a déficit neurológico. Lucas e colaboradores, em 1998, mostraram que uma maior ingestão precoce de proteínas em pré-termos melhora a desempenho cognitivo. Porém, dados mais recentes da mesma coorte sugerem que um rápido crescimento precoce está associado a um maior risco de resistência insulínica (Singhal *et al.*, 2003).

Desta forma, tais questões como: *Catch-up* é bom ou ruim? *Catch-up* quando? São questionamentos frequentes por parte de muitos pesquisadores nos últimos anos. Recentemente, tem sido observado que a aceleração do crescimento na infância precoce está associada à resistência insulínica, obesidade e doenças cardiovasculares (Nobili *et al.*,

2008). Isso porque, conforme Hales e Barker, como resposta à desnutrição intrauterina, o feto irá redistribuir nutrientes para preservar o crescimento cerebral em detrimento de outros órgãos como fígado, pâncreas e músculos, programando, desta forma, sua regulação metabólica a fim de encarar uma nutrição pós-natal pobre. No entanto, ao receber uma maior nutrição pós-natal, fica suscetível e com maior risco de doenças metabólicas (Hales e Barker, 1992).

A associação do *catch-up* com obesidade já foi descrita por vários autores (Baird *et al.*, 2005; Monteiro e Victora, 2005; Ong e Loos, 2006). Estudo realizado na Suécia com homens de 58 anos evidenciou que o baixo peso ao nascer associado com *catch-up* de peso prediz a ocorrência de síndrome metabólica (Fagerberg *et al.*, 2004). Singhal realizou estudo que mostra associação entre fórmula enriquecida e, conseqüentemente, *catch-up* e aumento da pressão arterial dos 6 aos 8 anos (Singhal *et al.*, 2007).

Crowther e colaboradores inicialmente em 1998 mostraram que crianças com baixo peso ao nascer que tiveram um rápido ganho de peso apresentaram pobre tolerância à glicose aos 7 anos. Em 2008 o mesmo autor separou o período do *catch-up* (0 a 1 ano, 0 a 5 anos, 0 a 7 anos) e viu que a presença de *catch-up* entre o nascimento e o primeiro ano de vida não esteve associada com efeito adverso no metabolismo da insulina ou glicose.

Assim sendo, até agora não se sabe qual período do *catch-up* pode ser prejudicial (Vaag, 2009). Victora e Barros expressam na frase “o dilema do *catch-up*” as dificuldades em descrever os benefícios a curto e longo prazo, além de desvantagens do crescimento acelerado pós-natal (Victora e Barros, 2001).

2.2.1.3) Hipótese da programação por corticoide

Glicocorticoides têm um potente efeito no desenvolvimento de tecidos, especialmente na maturação de órgãos. Porém, quando em excesso, podem ser prejudiciais (Ward, 1994). Normalmente o nível de glicocorticoide fetal é muito menor do que o materno graças à atividade da enzima placentária 11B-HSD2, mas estudos mostram alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal já adquirida durante a gestação ou durante o período pós-natal imediato. Um aumento na passagem de corticoide da mãe para o feto pode agir sobre o sistema nervoso central, programando um aumento na resposta ao estresse, e a nível periférico, no tecido adiposo (Achard *et al.*, 2006).

No ambiente intrauterino, a dexametasona causa um aumento na concentração dos receptores de glicocorticoides no fígado e no tecido adiposo visceral, aumentando a neoglicogênese e a resistência insulínica; diminui a expressão dos receptores de glicocorticóides no hipocampo, causando uma diminuição do “*feedback*” negativo que controla a secreção do ACTH; diminui o efeito inibitório pela glândula pituitária anterior, induzindo então a um hipercortisolismo, tanto em condições basais como em situações de estresse (Seckl, 2004; Nyirenda *et al.*, 1998; Cleasby *et al.*, 2003; Theogaraj *et al.*, 2005).

A prole de ratas tratadas com dexametasona ou citocinas durante a gestação apresenta maior depósito de gordura abdominal, resistência insulínica e também maior valor de leptina (Dahlgren *et al.*, 2001). Estudo semelhante mostra aumento da corticosterona basal e da pressão arterial (Lithell *et al.*, 1996). Outro estudo realizado em ratas prenhas após ser injetada endotoxina (evento de estresse para o feto, que aumenta o

nível de cortisol basal) mostrou que a endotoxemia materna leva à obesidade, resistência insulínica e maior nível sérico de leptina na prole quando adulta. Estas alterações ocorrem porque a endotoxina ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal através da produção de citocinas endógenas (Nilsson *et al.*, 2001).

Em humanos, estudo mostra que o corticoide usado para maturação pulmonar e redução de mortalidade em pré-termos também está associado à elevação da pressão arterial já na adolescência (Doyle *et al.*, 2000).

Crianças com restrição de crescimento intrauterino apresentam maior concentração de cortisol urinário e sérico (Clark *et al.*, 1996; Cianfarani *et al.*, 2002), e o aumento do cortisol sérico está relacionado a alterações metabólicas como LDL e colesterol elevados, hiperinsulinemia e aumento da pressão arterial em crianças aos 12 anos de idade (Tenhola *et al.*, 2002; Tenhola *et al.*, 2005; Houang *et al.*, 1999).

Terapias para supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estão sendo estudadas e podem vir a ser, no futuro, o tratamento da Síndrome Metabólica (Walker, 2006).

2.2.1.4) Programação epigenética

Epigenética é a teoria segundo a qual o ambiente pode influenciar o comportamento das células sem modificar o seu código genético. Esta teoria sugere que um ambiente adverso em determinado momento pode, de alguma maneira, se tornar hereditário e a expressão do genoma pode influenciar muitas gerações (Hofman *et al.*, 2006).

Essa teoria foi inicialmente demonstrada por Stewar e colaboradores em 1975, que evidenciaram que deficiência de proteína durante a gestação promoveu um efeito persistente no crescimento de 12 gerações. Mais recentemente, tanto Zambrano e colaboradores como Pinheiro e colaboradores realizaram estudos com ratos expondo-os a uma restrição protéica durante a gestação e/ou lactação e viram que não só sua prole, mas também a segunda geração desta, apresentaram alteração no metabolismo da glicose e insulina (Zambrano *et al.*, 2005; Pinheiro *et al.*, 2008). Constantine e colaboradores em 2008 observaram resultado semelhante relacionado à pressão arterial.

Há poucos estudos com humanos. Jaquet e colaboradores em 2005 demonstraram que crianças cujas mães nasceram pequenas para idade gestacional (PIG) têm 4,7 vezes mais chance de nascerem também PIG e 3,5 vezes quando o pai for PIG. Se ambos os progenitores nasceram PIG, o risco deste filho também ser PIG se eleva para 16,3 vezes.

Os avanços no entendimento das mudanças epigenéticas podem ser úteis em designar intervenções para prevenir ou possivelmente reverter a programação adversa (Luo *et al.*, 2010).

2.2.2) Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

O tecido adiposo visceral (que está aumentado na obesidade central) é responsável pela secreção de uma variedade de substâncias, como leptina, resistina, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e angiotensina II. Estas substâncias induzem à resistência insulínica, junto com o inibidor do plasminogênio ativado -1 (PAI-1), que está associado a doenças vasculares trombogênicas. A adiponectina é uma importante adipocitoquina que protege contra o desenvolvimento de DM tipo 2, hipertensão, inflamação e doenças vasculares ateroscleróticas, e encontra-se em níveis menores em indivíduos com acúmulo de gordura visceral, podendo causar a SM (Matsuzawa, 2008; Okamoto, 2011).

A patogênese da doença cardiovascular na síndrome metabólica é multifatorial, e nela se destacam o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, estresse oxidativo, disfunção endotelial, coagulação anormal e disfunção metabólica (Basoglu *et al.*, 2011). A resistência insulínica tem papel importante no desenvolvimento da aterosclerose, pois interfere na mobilização dos precursores na medula óssea e leva a um desequilíbrio entre o dano na célula endotelial e sua reparação. Além disso, ela atenua o efeito do óxido nítrico, que é uma substância importante na diminuição da aterosclerose, pois está envolvido na vasodilatação, no crescimento da célula da musculatura vascular e na diminuição da aderência plaquetária (Zachary e Bloomgarden, 2011).

A insulina tem também várias ações na regulação do metabolismo lipídico como, por exemplo, na regulação da síntese de triglicerídeos pelos adipócitos e na participação na captação de ácidos graxos provenientes de lipoproteínas circulantes. A resistência

insulínica intensifica a oxidação dos ácidos graxos livres, fornece substrato para a síntese de triglicerídeos no fígado e aumenta a liberação hepática de LDL (lipoproteína de baixa densidade), aumentando seus valores (Medeiros *et al.*, 2011).

Embora a obesidade e a resistência insulínica permaneçam como o núcleo da fisiopatologia da SM, existe um número de outros fatores como estresse crônico e má regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo, aumento no estresse oxidativo celular, alteração da atividade renina-angiotensina-aldosterona e ação intrínseca de glicocorticoides que podem estar envolvidas na sua patogênese (Kassi *et al.*, 2011).

2.2.3) Prevalência da Síndrome Metabólica

A prevalência da SM em adultos estadunidenses, segundo os critérios diagnósticos NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) foi de 6,7% na faixa etária de 20 a 29 anos, 43,5% de 60 a 69 anos e de 42% entre maiores de 70 anos. Apesar de ser mais frequente em pessoas mais velhas, a incidência de SM em idades mais precoces vem aumentando, especialmente pelas mudanças do estilo de vida e pelo aumento da obesidade (Ford *et al.*, 2002; Kolovou *et al.*, 2007).

Observa-se na literatura grande variação na prevalência da SM em crianças e adolescentes devido, em parte, aos diferentes critérios diagnósticos utilizados. A análise de

dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) entre 1988 e 1992, entre 1999 e 2000, e entre 2001 e 2006 constatou aumento da prevalência de SM de 4,2; 6,4% e 8,6%, respectivamente, na população de adolescentes americanos (Duncan *et al.*, 2004; Kranz *et al.*, 2007; Johnson *et al.*, 2009). Outro estudo realizado nos Estados Unidos com crianças e adolescentes entre 4 e 20 anos encontrou um aumento na prevalência da SM de acordo com o grau da obesidade (leve, moderada e grave), chegando até 49,7% em obesos severos (Weiss *et al.*, 2004). No Brasil, estudo realizado na cidade de São Paulo com crianças e adolescentes de 6 a 16 anos mostrou uma prevalência de SM de 3,6%; sendo 0,3% nos eutróficos; 10,7% nos que apresentavam sobrepeso e 34,5% nos obesos (Seki *et al.*, 2009). Outro estudo realizado em Brasília com crianças obesas entre 7 e 10 anos obteve prevalência da SM de 17,3% (Ferreira *et al.*, 2007).

2.2.4) Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) formularam definições para SM em adultos. A definição da OMS preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, o que dificulta a sua utilização (Alberti e Zimmet, 1998). A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de resistência insulínica, facilitando a sua utilização (*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, 2001). Segundo o NCEP-ATP III, a SM representa a combinação de pelo menos três componentes dos apresentados na figura abaixo. Pela sua simplicidade e praticidade é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004).

Quadro 1 - Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III	
Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL Colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
A presença de <i>Diabetes mellitus</i> não exclui o diagnóstico de SM	

Figura 2. Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004).

Além desses critérios maiores utilizados, frequentemente outras alterações metabólicas estão presentes nesses indivíduos, tais como o aumento do fator ativador plasmático do fibrinogênio e do plasminogênio, hiperuricemia, aumento da proteína C reativa, hiperhomocisteinemia, aumento da expressão de TNF- α e diminuição dos níveis de adiponectina (Tapia Ceballos, 2007).

Vários critérios para o diagnóstico da SM em crianças e adolescentes já foram propostos (quadro 1), mas ainda não há consenso na literatura sobre o mais adequado (Zimmet *et al.*, 2007). As constantes mudanças fisiológicas no metabolismo e na composição corporal que ocorrem nessas faixas etárias dificultam o estabelecimento de pontos de corte específicos para os parâmetros utilizados nesse diagnóstico. Além disso,

faltam estudos de seguimento longo com crianças e adolescentes associando esses valores com morbidades futuras (Cavali *et al.*, 2010).

	Cook <i>et al.</i> , 2003	de Ferranti <i>et al.</i> , 2004	Cruz <i>et al.</i> , 2004	Weiss <i>et al.</i> , 2004	Ford <i>et al.</i> , 2005
1	Glicose ≥ 110 mg/dL	Glicose ≥ 110 mg/dL	Menor tolerância à glicose (ADA critérios)	Menor tolerância à glicose (ADA critérios)	Glicose ≥ 110 mg/dL (análise adicional com ≥ 100)
2	CA \geq percentil 90	CA $>$ percentil 75	CA \geq percentil 90	Escore Z do IMC ≥ 2	CA \geq percentil 90
3	Triglicerídeos ≥ 110 mg/dL	Triglicerídeos ≥ 100 mg/dL	Triglicerídeos \geq percentil 90	Triglicerídeos \geq percentil 95	Triglicerídeos ≥ 110 mg/dL
4	HDL ≤ 40 mg/dL	HDL < 50 mg/dL	HDL \leq percentil 10	HDL \leq percentil 5	HDL ≤ 40 mg/dL
5	Pressão arterial \geq percentil 90	Pressão arterial $>$ percentil 90	Pressão arterial $>$ percentil 90	Pressão arterial $>$ percentil 95	Pressão arterial \geq percentil 90

(SM = 3 ou mais itens alterados)

Quadro 1: Definições de Síndrome Metabólica em pediatria (Zimmet *et al.*, 2007).

O critério de Cook e colaboradores foi o escolhido por ser o critério mais abrangente para aplicar na população em geral. É, portanto, facilmente reproduzível em estudos de base populacional. Cook e colaboradores adaptaram os critérios do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) e propõem como definição de SM em pediatria a presença de três dos seguintes critérios: circunferência abdominal maior ou igual ao percentil 90, glicemia de jejum maior ou igual

a 110mg/dL, triglicérides maiores ou iguais a 110mg/dL, HDL colesterol menor ou igual a 40mg/dL e pressão arterial maior ou igual ao percentil 90 (Cook *et al.*, 2003). Em 2003, a Associação Americana de Diabetes reduziu o valor da glicose para maior ou igual a 100, sendo este o valor utilizado (American Diabetes Association, 2006). O critério de Cook, porém, não avalia a resistência insulínica, que parece ser a anormalidade inicial detectável em sujeitos de baixo peso (Arends *et al.*, 2005).

Uma definição consensual para SM em crianças e adolescentes seria benéfica, pois permitiria que pesquisadores realizassem comparações em relação a características biológicas, sociais e ambientais, documentassem a tendência secular da SM e investigassem a estabilidade da síndrome durante o tempo, assim como risco futuro de morbimortalidade. Estas informações poderiam direcionar a um melhor entendimento da etiologia da SM, bem como identificação mais oportuna e avaliação de novas estratégias de prevenção e intervenção. No entanto, é importante enfatizar que a atenção aos componentes isolados da chamada SM é também de grande importância (Giannini *et al.*, 2010; Sundström *et al.*, 2006).

2.2.5) Prevenção da Síndrome Metabólica

A Federação Internacional de Diabetes recomenda para a prevenção da SM um estilo de vida saudável. Isso inclui (Zimmet *et al.*, 2007):

- Restrição calórica moderada (para chegar a uma perda de peso em torno de 5 a 10% no primeiro ano);
- Aumento moderado de atividade física;
- Mudança na composição da dieta.

A perda de peso tem um grande impacto na SM. Dados da literatura demonstram que a perda de 7 a 10% do peso inicial já é suficiente para promover melhora na circunferência abdominal, no perfil lipídico e na glicemia (Fernandez, 2007). Porém a redução de peso (critério importante de sucesso no tratamento em adultos) pode não ser adequada em crianças em crescimento e em desenvolvimento, especialmente na puberdade (Halpern *et al.*, 2010).

Woo e colaboradores em 2004 avaliaram crianças com sobrepeso (82 no total) entre 9 e 12 anos e viram que dieta e exercícios juntos estiveram associados a uma melhora significativa na função endotelial, comparando com apenas dieta. Após um ano ocorreu melhora na medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas, diminuição da gordura corporal e perfil lipídico.

Kelishadi e colaboradores em 2008 avaliaram crianças obesas de 12 a 18 anos após 6 semanas de intervenção na dieta e exercícios. Foram observadas: diminuição no IMC e na

circunferência abdominal; melhora na dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (teste que avalia função endotelial); melhora no HDL e insulina; e diminuição do LDL, proteína C reativa e do malondialdeído. Pan e Charlotte em 2008 utilizaram um índice que mede a qualidade da dieta e viram que quanto maior for este índice, menor a prevalência da SM em adolescentes.

Reinehr e colaboradores em 2009 compararam 288 crianças obesas que fizeram intervenções no estilo de vida por 1 ano (atividade física, educação nutricional e terapia comportamental incluindo cuidado psicológico individual com a criança e com a sua família) com 186 crianças que não realizaram estas intervenções. Menor índice de massa corporal, menor prevalência da SM, menor circunferência abdominal, pressão arterial e menor alteração no teste de tolerância à glicose foram encontrados nas crianças com intervenção.

Casazza e colaboradores também em 2009 realizaram estudo que avalia a contribuição da dieta e da atividade física na SM e seus componentes em crianças e viram que uma maior ingestão de carboidratos foi relacionada a resultados adversos na circunferência abdominal, em valores de triglicérides e de glicose. Embora ainda não se tenha uma definição para atividade física em crianças, vários estudos recomendam uma atividade com 30 a 60 minutos de duração e intensidade moderada a alta para reduzir adipocidade e melhorar desfechos metabólicos. Além de reduzir fatores de risco, o exercício promove mudança em outros fatores: melhora a função endotelial, diminui o nível de citocinas pró-inflamatórias, reduz o nível de estresse em adultos, crianças e adolescentes, preserva a massa muscular magra e melhora o controle do apetite em indivíduos previamente sedentários (Halpern *et al.*, 2010).

Armas e colaboradores em 2009 avaliaram a relação entre amamentação e a prevalência de obesidade e SM em um grupo de crianças e adolescentes obesos e viram que a nutrição com o leite materno por pelo menos 3 meses esteve associada com menor taxa de obesidade, valores menores da circunferência abdominal e menos complicações relatadas à SM.

Estudo recente mostra que o tempo de televisão durante a infância precoce foi o melhor preditor de adipocidade na infância tardia. Logo, reduzir o tempo de televisão em crianças jovens em idade precoce ajuda a prevenir subsequente desenvolvimento de obesidade e o risco acumulado de síndrome metabólica (Chen *et al.*, 2011).

As mudanças em direção a uma alimentação saudável devem ser seguidas por toda a família, no sentido de aumentar a ingestão de frutas, hortaliças, derivados do leite desnatado, água, fracionar a alimentação e diminuir a ingestão de frituras, empanados, doces e embutidos. A promoção de atividade física, programada ou não, reduzindo o tempo de ociosidade da criança, especialmente na televisão e computador, é outro ponto crucial. Também a família deve estar envolvida nesse processo (Lottemberg *et al.*, 2007).

Todas as escolas deveriam ter apenas lanches saudáveis e um programa com apropriado nível de atividade física para as crianças. Programas governamentais que incluam áreas específicas para a prática de exercício físico, maior oferta de professores de educação física e melhor segurança pública são absolutamente necessários (Brandão *et al.*, 2005).

Somente a atuação no sentido de prevenir ou eliminar os componentes da SM, nessa etapa da vida, será capaz de efetivamente garantir um estilo de vida sadio para o sistema

cardiovascular na fase adulta e, assim, influir favoravelmente na prevenção de enfermidades cardiovasculares e diabetes (Giannini *et al.*, 2010).

2.2.6) Tratamento da Síndrome Metabólica

O principal tratamento em crianças é promover mudanças no estilo de vida (aumento da atividade física, dieta balanceada e acompanhamento psicológico). No entanto, o tratamento farmacológico é indicado em situações especiais.

O tratamento farmacológico para a obesidade em pediatria deve ser restrito aos casos mais resistentes ao tratamento clínico e de maior gravidade. Nos Estados Unidos, das drogas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), apenas o Orlistat (inibidor da lipase intestinal) é indicado para tratamento de adolescentes com sobrepeso, com idade maior ou igual a 12 anos. Até recentemente a Sibutramina era usada em adolescentes com idade maior ou igual a 16 anos; no entanto, em outubro de 2010 esta medicação foi retirada do mercado nos Estados Unidos pelo risco de eventos cardiovasculares (Rogovik e Goldman, 2011).

A metformina é a única droga recomendada pela Associação Americana de Diabetes para indivíduos com intolerância à glicose. Como os pacientes obesos apresentam grande risco de DM tipo 2, pois a glicemia de jejum e a insulina muitas vezes estão elevadas, a

metformina pode ser considerada, em complemento à dieta e ao exercício, nesse seletivo grupo de pacientes (Pacífico *et al.*, 2011). Nesses pacientes, a droga tem uma ação anorexígena, reduz os valores de glicose e insulina e melhora o perfil lipídico (Serra *et al.*, 2007).

O tratamento farmacológico para hipertensão é reservado para crianças que não responderam a modificações no estilo de vida. Várias classes de medicações, incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e beta-bloqueadores são possivelmente aceitáveis como agentes iniciais na hipertensão em crianças (Pacífico *et al.*, 2011).

O NCEP (*National Cholesterol Education Program*) recomendava tratamento medicamentoso para crianças maiores de 10 anos de idade com valores de LDL ≥ 190 mg/dL ou ≥ 160 mg/dL com forte história familiar de doença cardiovascular precoce ou dois ou mais riscos adicionais (HDL menor de 40 mg/dL, uso de tabaco, pressão arterial elevada, obesidade ou resistência insulínica). A droga de primeira escolha foi, por um tempo, as resinas biliares, por não serem absorvidas (I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, 2005). As novas recomendações para tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes com dislipidemia mantêm os critérios de tratamento citados anteriormente, porém a droga de primeira escolha é a estatina (devido à péssima palatabilidade e tolerância das resinas biliares) e, em alguns casos, o início do tratamento pode ser considerado antes dos 10 anos de idade. O ácido nicotínico é raramente usado no tratamento da população pediátrica, pois tem grande incidência de efeitos colaterais. Os fibratos podem ser usados preferencialmente em crianças com elevação grave de triglicérides. Os inibidores da absorção do colesterol são

usados, preferencialmente, em conjunto com as estatinas em crianças com hiperlipidemia grave que não respondem à monoterapia (Castro e Oliveira, 2009).

A cirurgia bariátrica é a última opção para o tratamento da obesidade na adolescência, pois é um procedimento extremamente invasivo. Segundo a *American Pediatric Surgical Association Clinical Task Force on Bariatric Surgery*, o período para a realização da cirurgia em adolescentes é controverso e depende da severidade das comorbidades relacionadas à obesidade. Só pode ser realizada em meninos com idade maior ou igual a 15 anos e em meninas com idade maior ou igual a 13 anos. Uma equipe multidisciplinar com experiência em adolescentes e cirurgia bariátrica deve cuidadosamente considerar as indicações, contra-indicações, riscos e benefícios da cirurgia para cada paciente individualmente (Inge *et al.*, 2004).

2.3. Síndrome Metabólica e baixo peso ao nascer

Baixo peso ao nascer, ou seja, peso de nascimento menor a 2.500 gramas, está associado a várias doenças crônicas em adultos, incluindo hipertensão, diabetes mellitus, obesidade e síndrome metabólica. Estes achados confirmam a hipótese de que a exposição pré-natal, na qual o peso de nascimento é um marcador, está associada a doenças crônicas importantes quando adultos (Cloherty *et al.*, 2008; Curhan *et al.*, 1996).

David Barker e colaboradores realizaram uma sequência de estudos no Reino Unido com recém-nascidos de baixo peso e perceberam um maior risco de doenças na idade adulta, como DM tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, doenças cerebrovasculares, doenças coronarianas e síndrome metabólica (Barker *et al.*, 1989; Robinson *et al.*, 1992; Martyn *et al.*, 1996; Hales e Barker, 1992).

Em estudo retrospectivo, o risco de desenvolver SM foi maior que dez vezes nos idosos com menor peso ao nascer (menos de 2.950 gramas) do que nos idosos com peso de nascimento mais elevado (mais de 4.300 gramas), sendo que o autor até sugere que a anteriormente denominada síndrome X deveria ser renomeada para “síndrome do bebê pequeno” (Barker *et al.*, 1993). Em outro estudo com 9.921 crianças aos 10 anos e 3.259 adultos, a pressão sistólica foi inversamente proporcional ao peso de nascimento. Esta associação foi independente da idade gestacional e, portanto, foi atribuída à restrição de crescimento intrauterino (Barker *et al.*, 1989). Similarmente, intolerância à glicose, DM tipo 2 e hipertensão foram estudados por Hales e colaboradores em 468 homens aos 64 anos. A prevalência dessas doenças parece ser inversamente relacionada ao tamanho fetal e

ao crescimento no primeiro ano de vida, com valores mais altos de glicemia após teste de tolerância oral à glicose já aos 21 anos (Hales *et al.*, 1991).

Outros grupos de diferentes países como Finlândia, Holanda, Estados Unidos, Suécia e Índia têm confirmado estas observações. Um exemplo é o estudo retrospectivo na Holanda em 700 adultos que sobreviveram à Segunda Guerra e que foram separados de acordo com o período de privação nutricional durante a gestação. Os participantes que sofreram privação nutricional no terceiro trimestre apresentaram menor tolerância à glicose quando adultos. Nutrição intrauterina deficiente pode causar mudanças permanentes no metabolismo da glicose, mesmo se o efeito no crescimento fetal for pequeno (Ravelli *et al.*, 1998). Um estudo retrospectivo finlandês em coorte de 3.641 homens mostrou que a taxa de mortalidade por doença coronariana foi maior quando estes apresentavam baixo peso ao nascer (Eriksson *et al.*, 1999). Outro estudo finlandês, uma coorte retrospectiva, confirma que baixo peso ao nascer seguido de um ganho acelerado de peso dos 3 aos 11 anos prediz doença coronariana, HAS e DM tipo 2 (Barker *et al.*, 2002). Um estudo realizado nos Estados Unidos em coorte com 22.846 homens mostra relação entre peso de nascimento e hipertensão, DM tipo 2 e obesidade entre homens adultos. Baixo peso foi associado com risco aumentado de hipertensão e DM, já um peso de nascimento mais elevado, com maior risco de obesidade (Curhan *et al.*, 1996).

Estudo mais recente compara adultos que nasceram com peso entre 3.000 e 3.500 gramas com adultos de peso de nascimento menor que 2.500 gramas e também de peso de nascimento entre 2.500 e 3.000 gramas. Comparado ao primeiro, o segundo grupo apresenta 66% mais chance de apresentar um maior número de componentes da SM. Já o

terceiro grupo apresenta 33% mais chance, em relação ao primeiro grupo (Xiao *et al.*, 2010).

Uma meta-análise mostra relação inversa entre peso ao nascer e SM. Comparadas com pessoas de peso de nascimento normal, a razão de *odds* do efeito combinado naquelas que nasceram com baixo peso foi de 2,53 (Silveira e Horta, 2008). Schluchter em 2003 também realizou uma meta-análise com 55 estudos que avaliaram a associação entre o peso ao nascer e a pressão arterial em indivíduos com idade entre zero e 75 anos. A estimativa combinada foi de -1,38 mmHg para a pressão sistólica, ou seja, para um aumento de 1kg no peso de nascimento a pressão sistólica é reduzida em 1,38mmHg. Newsome e colaboradores (2003) em revisão sistemática sobre peso ao nascer e alterações no metabolismo da glicose, encontraram que a maioria dos 48 estudos relatou uma relação inversa entre peso ao nascer e glicemia de jejum, sobrecarga de glicose, concentração de insulina de jejum e prevalência de DM tipo 2.

2.4. Pré-termos e Síndrome Metabólica

Tanto os pré-termos como as crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) dividem similarmente insultos do ambiente. Porém, nos PIGs, os insultos ocorrem intraútero, geralmente no último trimestre da gestação, enquanto que nos pré-termos os insultos estão relacionados ao ambiente extrauterino adverso. Dada a similaridade de fatores estressantes no início da vida, não seria surpresa se ambos os grupos desenvolvessem sequelas metabólicas (Hofman *et al.*, 2006). Alguns estudos citados a seguir mostram a hipótese de que a prematuridade como a restrição de crescimento intrauterino podem levar à programação metabólica. No entanto, até o momento têm sido avaliadas apenas alterações metabólicas isoladas.

A resistência insulínica foi estudada por Hofman e colaboradores em 2004, quando avaliaram crianças entre 4 e 10 anos que nasceram com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e mostraram uma maior redução na sensibilidade insulínica quando comparadas às crianças que nasceram com idade gestacional maior que 37 semanas. Bazaes e colaboradores, também em 2004, avaliaram crianças com idade entre 5 e 7 anos cujo peso de nascimento foi menor que 1.500 gramas e com idade gestacional entre 25 e 34 semanas. Tanto as crianças que nasceram pequenas para idade gestacional quanto as que apresentaram um rápido ganho de peso após o nascimento apresentaram maior alteração na sensibilidade insulínica. Em outro estudo realizado com adultos jovens de muito baixo peso ao nascer, quando comparados com adultos jovens nascidos a termo, os primeiros apresentaram um aumento de 6,7% no valor da glicose após 2 horas do teste oral de tolerância à glicose, um aumento de 16,7% na concentração de insulina de jejum e um

aumento de 18,9% no índice de resistência insulínica. Também apresentam um aumento de 4,8 mmHg na pressão arterial sistólica (Hovi *et al.*, 2007). Em 2008, Rotteveel e colaboradores também compararam adultos jovens de muito baixo peso ao nascer com adultos jovens nascidos a termo e demonstram que a sensibilidade insulínica é mais baixa nos que nasceram com muito baixo peso e que, tanto a pressão sistólica quanto a diastólica foram mais altas do que no grupo controle.

A obesidade foi estudada por Uthaya e colaboradores quando realizaram estudo que utilizou ressonância magnética para demonstrar que os prematuros com 40 semanas de idade gestacional corrigida apresentavam um aumento na gordura visceral quando comparados a crianças nascidas a termo (Uthaya *et al.*, 2005). Já Irving e colaboradores mostraram que adultos jovens nascidos com peso menor de 2.000 gramas e idade gestacional menor de 34 semanas têm maior Índice de Massa Corporal (IMC) e pressão arterial sistêmica quando comparados com controles nascidos a termo (Irving *et al.*, 2000).

Outros estudos que avaliaram a pressão arterial foram realizados. Hack e colaboradores, em 2005, avaliaram a pressão arterial de pré-termos de muito baixo peso ao nascer com 20 anos de idade e mostraram que a pressão sistólica é mais elevada quando comparados a crianças que nasceram com peso adequado. Vohr e colaboradores em 2010 avaliaram a pressão arterial em adolescentes com 16 anos que nasceram com peso entre 600 - 1.250 gramas e mostraram um aumento de 5,1mmHg na média da pressão sistólica e um aumento de 2,1mmHg na média da pressão diastólica dos pré-termos. Os fatores que estiveram associados a este aumento na pressão sistólica foram um ganho de peso acelerado entre o nascimento e os 36 meses, pré-eclâmpsia, raça não branca e sexo masculino. Já os que estiveram associados a um aumento na pressão diastólica foram um maior

comprometimento cerebral, ganho de peso acelerado entre o nascimento e os 36 meses e sexo masculino.

A dislipidemia também foi analisada. Estudo avaliou adultos jovens que nasceram com idade gestacional menor de 32 semanas e/ou peso de nascimento menor de 1.500 gramas e mostrou que estas crianças apresentavam maior nível de triglicerídeos e resistência insulínica, principalmente os que nasceram pequenos para idade gestacional (Rotteveel, 2008).

À medida que foram sendo compreendidos os mecanismos de origem e de desenvolvimento da doença aterosclerótica, foi se formando o conceito de que o tratamento deve começar na infância. Por isso foi criada a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (Giuliano *et al.*, 2005). No entanto, a Síndrome Metabólica em uma população de alto risco para diversas morbidades (os pré-termos de muito baixo peso) sequer é diagnosticada. Esta lacuna nos propomos a preencher.

3- JUSTIFICATIVA

A Síndrome Metabólica é cada vez mais frequente e é um importante fator de risco para subsequente desenvolvimento de DM tipo 2 e doenças cardiovasculares. Além dos maus hábitos alimentares, fatores como a prematuridade e o baixo peso ao nascer também estão associados ao seu desenvolvimento.

Estudos mostram uma maior incidência de SM em adultos com baixo peso ao nascer, mas não há estudo que mostre sua prevalência em pré-termos ainda na infância precoce (fase pré-escolar). Os estudos realizados com pré-termos de muito baixo peso avaliaram apenas alterações metabólicas isoladas.

A prevenção da SM envolve mudanças radicais no estilo de vida. Sabemos que quanto maior a idade, mais difícil se torna a mudança de hábitos, que é o tratamento primordial desta síndrome. Por isso, a sua identificação precoce permite o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes.

O manejo educacional e alimentar, a prática de exercícios físicos e a orientação à família requerem mudança de conceitos e de estilo de vida familiar.

A proposta deste estudo é pesquisar a prevalência de SM em crianças com muito baixo peso ao nascer.

4. OBJETIVOS

4.1- Objetivo geral:

Medir a prevalência da Síndrome Metabólica em crianças de muito baixo peso ao nascer aos dois anos de idade gestacional corrigida.

4.2- Objetivos específicos:

- Avaliar a associação de fatores perinatais com a presença da SM.
- Avaliar a associação de fatores do seguimento ambulatorial com a presença da SM.

5- HIPÓTESE

É possível que a Síndrome Metabólica possa ser precocemente identificada em crianças com muito baixo peso de nascimento.

6- METODOLOGIA

6.1- Delineamento do estudo

Estudo transversal aninhado em uma coorte já existente.

6.2 - População

Pré-escolares de dois anos de idade corrigida que nasceram com peso menor ou igual a 1.500 gramas e idade gestacional menor ou igual a 32 semanas.

6.2.1- População da pesquisa

Pré-escolares de dois anos de idade corrigida que nasceram com peso menor ou igual a 1.500 gramas e idade gestacional menor ou igual 32 semanas no período de dezembro de 2003 a março de 2008, em acompanhamento regular no ambulatório de seguimento de pré-termos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

6.3- Amostra e amostragem

6.3.1- Critérios de inclusão

Foram consideradas elegíveis para o estudo todas as crianças com dois anos de idade corrigida que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas e com peso menor ou igual a 1.500 gramas no Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

6.3.2- Critérios de exclusão

- Presença de malformações congênitas maiores, síndromes cromossômicas, erro inato do metabolismo e infecções do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes).
- Pacientes que compareceram a menos de três consultas de seguimento regular.
- Óbito (antes de dois anos de idade corrigida).

6.4- Variáveis em estudo

As variáveis em estudo foram obtidas a partir dos dados de prontuário das mães, dos recém-nascidos e das consultas de acompanhamento ambulatorial.

Os dados maternos foram obtidos a partir da ficha de consulta obstétrica. Nos prontuários dos recém-nascidos foram revisadas a ficha de nascimento (preenchida rotineiramente no momento do parto), a nota de internação, as evoluções diárias da UTI Neonatal e as consultas ambulatoriais, todas preenchidas pela equipe médica assistencial.

Foram estudadas as seguintes variáveis:

⇒ **Quanto à história pré-natal e dados maternos:**

- Hipertensão materna crônica: Hipertensão que precede a gravidez ou diagnosticada antes da 20ª semana de gestação (Cloherty *et al.*, 2008).
- Pré-eclâmpsia: Definida como pressão arterial maior que 140 x 90 mmHg após a vigésima semana de gestação, acompanhada por proteinúria significativa e edema, sem outra causa para este sintoma (Wagner, 2004).
- Diabetes gestacional: Glicemia de jejum maior ou igual a 110 ou glicemia maior ou igual a 140 após teste oral de tolerância à glicose, com início durante a gestação (Freitas *et al.*, 2006).

- Infecção urinária materna: Presença de urocultura positiva.
- Infecção ovular ou corioamnionite clínica: Presença de sinais clínicos como febre materna, hipertonia uterina, líquido amniótico purulento ou com odor fétido, leucocitose materna ou ainda taquicardia fetal (Thuler *et al.* 1995).
- Renda familiar: Em salários mínimos.
- Escolaridade do cuidador principal: Caracterizada como anos de estudo, não contabilizando as etapas repetidas.

⇒ **Quanto ao recém-nascido:**

- Sexo: Caracterizado como masculino ou feminino.
- Idade gestacional: Determinada pela história obstétrica materna (data da última menstruação) e confirmada por ecografia obstétrica precoce (nas primeiras 12 semanas de gestação). Na ausência de dados maternos confiáveis, a idade gestacional foi determinada pelo exame físico do recém-nascido, através do método de New Ballard (Ballard *et al.*, 1991).
- Peso de nascimento: Considerada a aferição da sala de parto, em balança digital, registrada no prontuário do recém-nascido.
- Adequação do peso para idade gestacional: De acordo com a curva de Alexander *et al.*, 1996, o recém-nascido recebeu classificação como pequeno para idade

gestacional (PIG), se abaixo do percentil 10, ou adequado para idade gestacional (AIG), quando acima do percentil 10 e abaixo do percentil 90 da referida curva.

- Aporte parenteral precoce de aminoácidos (AA): Definido como aporte parenteral de AA nas primeiras 24 horas de vida.
- Sepsis precoce: Definida como a presença de hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida, acompanhada de sinais clínicos de infecção (Vieira *et al.*, 1997; Gerdes, 1991; Miura *et al.*, 1999).
- Sepsis tardia: Definida como a presença de hemocultura positiva após 72 horas de vida, acompanhada de sinais clínicos de infecção (Vieira *et al.*, 1997; Gerdes, 1991; Miura *et al.*, 1999).
- Hemorragia periventricular: Diagnosticada por ecografias cerebrais seriadas realizadas semanalmente até a sexta semana de vida ou alta hospitalar conforme rotina assistencial do serviço, utilizando a classificação de Papile *et al.*, 1978.
- Leucomalácia periventricular: Diagnóstico obtido através de ecografia cerebral, realizada durante a internação neonatal, mediante a visualização de lesão da substância branca periventricular (componente difuso e/ou cístico) conforme Volpe *et al.*, 2001. O diagnóstico de leucomalácia periventricular foi reconfirmado com Ressonância Magnética, pelo menos uma vez até os 12 meses de idade corrigida, no seguimento ambulatorial.
- Persistência do canal arterial: Diagnóstico realizado com ecocardiograma.
- Enterocolite necrosante: Diagnóstico realizado mediante apresentação de intolerância alimentar, distensão abdominal ou vômitos associados à pneumatose

intestinal ou pneumoperitônio ao exame radiológico de abdômen (Cloherty *et al.*, 2008).

- **Escore SNAPPE II:** Escore empregado na admissão do recém-nascido na UTI Neonatal, para caracterizar o risco de mortalidade deste RN nas primeiras 12 horas de internação (Richardson *et al.*, 2001). É obtido a partir de nove itens, pontuando-se o pior valor encontrado para pressão arterial média, temperatura axilar, diurese e exames laboratoriais (pH do sangue arterial, razão PaO₂/FiO₂) nas primeiras 12 horas de internação, além da presença de convulsões múltiplas, baixo peso de nascimento, escore de Apgar no 5º minuto e classificação do recém-nascido como PIG, utilizando-se o peso de nascimento abaixo do percentil 3.
- **Tempo de ventilação mecânica:** Em dias que o recém-nascido recebeu este suporte.
- **Displasia broncopulmonar:** Necessidade de oxigênio suplementar nos primeiros 28 dias de vida (Jobe e Bancalari, 2001; Ehrenkranz *et al.*, 2005).

⇒ **Quanto ao seguimento ambulatorial:**

- **Alimentação aos seis meses de idade:** Leite materno, fórmula láctea ou leite de vaca.
- **Período do *catch-up* de peso em idade corrigida:** Período onde ocorre crescimento numa velocidade acelerada após um período de crescimento lento ou ausente, permitindo recuperar a deficiência prévia (Rugolo, 2005).
- **Peso aos 2 anos de idade corrigida:** Aferido na rotina assistencial, com a criança despida e sem fraldas, em balança eletrônica (gramas).

- Comprimento aos 2 anos de idade corrigida: Aferido na rotina assistencial, com a criança deitada em superfície plana, com antropômetro apropriado.
- Sobrepeso aos 2 anos de idade corrigida: Índice de Massa Corporal (IMC) entre o percentil 85 e 97 nas curvas da OMS, 2006 (Figuras 3 e 4 em anexo).
- Obesidade aos 2 anos de idade corrigida: Índice de Massa Corporal (IMC) maior que o percentil 97 nas curvas da OMS, 2006 (Figuras 3 e 4 em anexo).
- Medida da circunferência abdominal aos 2 anos de idade corrigida: Aferida em centímetros (cm), usando uma fita milimetrada não distensível, colocada ao nível da cicatriz umbilical, com mínima respiração e na posição de ortostatismo. A avaliação da CA foi realizada de acordo com percentis de gênero e idade de Fernández e colaboradores e foi considerada alterada quando maior ou igual ao percentil 90 (Fernández *et al.*, 2004). Figura 5 em anexo.
- Aferição da pressão arterial aos 2 anos de idade corrigida: Aferida com um esfigmomanômetro de mercúrio, no braço direito, com manguito de tamanho adequado e com a criança na posição sentada. O primeiro e o quinto som de Korotkoff foram usados para representar a pressão sistólica e diastólica, respectivamente. Após três aferições, a média destas foi usada na análise, em milímetros de mercúrio (mmHg) e foi comparada aos com valores de tabela conforme percentil de estatura, idade e gênero, sendo considerada alterada quando maior ou igual ao percentil 90 (*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents.*, 2004). Figuras 6 e 7 em anexo.

- **Síndrome metabólica:** Variável principal do estudo. Definida quando encontrados três ou mais itens alterados do critério de Cook e colaboradores, adaptado pela Associação Americana de Diabetes:

Circunferência abdominal \geq percentil 90;

Glicemia de jejum \geq 100mg/dL;

Triglicerídeos \geq 110mg/dL;

HDL Colesterol \leq 40mg/dL;

Pressão arterial \geq percentil 90.

6.5- Logística

Todo pré-termo com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas internado no Serviço de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi convidado a manter acompanhamento pediátrico em um ambulatório especial para prematuros, já existente. No momento da alta hospitalar, os pacientes elegíveis tiveram uma ficha-protocolo preenchida com todos os dados perinatais e morbidades da internação neonatal.

Como rotina deste ambulatório, são realizadas aferições em todas as consultas (peso e comprimento a partir da primeira consulta, e pressão arterial e circunferência abdominal a partir dos dois anos) além de coleta de exames laboratoriais de controle aos dois anos de idade, dentre eles os empregados neste estudo: colesterol HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum. Todas as amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, após 12 horas de jejum. Estes exames fazem parte da rotina assistencial do ambulatório de prematuros, de forma que não foram obtidos para a pesquisa, exclusivamente. Ainda na rotina assistencial, são fornecidas, em todas as consultas, orientações nutricionais sistemáticas.

Todas as informações são registradas em protocolos de atendimento, adotados de forma rotineira para coleta de dados no ambulatório de seguimento de prematuros de muito baixo peso do HCPA (ANEXO 4).

As crianças (e seus responsáveis legais) que fazem acompanhamento no ambulatório de seguimento foram convidadas a participar do estudo quando completaram dois anos de idade. Foi solicitada a autorização dos pais ou responsáveis para a participação. Realizou-se então a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e

esclarecido, respondendo as dúvidas que poderiam surgir e reforçando que a assistência não sofreria prejuízo em caso de desistência ou recusa na participação.

Os resultados foram comparados ao critério de Cook e colaboradores modificado: circunferência abdominal \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 100mg/dl, triglicérides \geq 110mg/dl, HDL colesterol \leq 40mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90. O diagnóstico de SM foi obtido se a criança apresentou três ou mais dos critérios.

6.6- Cálculo do tamanho da amostra

Com base nos estudos de Silveira e Horta, 2008 e Seki e colaboradores, 2009 calculou-se o tamanho da amostra, assumindo uma prevalência de SM em pré-termos com dois anos de idade de 9%. Para um nível de confiança de 95% e um erro de 5%, o mínimo necessário seria de 126 crianças.

6.7- Análise estatística

Na análise descritiva foram empregados frequências e percentuais para SM e demais variáveis categóricas; média e desvio padrão (média \pm DP) ou mediana e amplitude interquartil (p25-p75), dependendo da presença ou não de assimetria das variáveis quantitativas.

Nas comparações foram utilizados os testes: t de Student, Qui-quadrado e Mann-Whitney. A regressão multivariada (Regressão Logística) foi empregada para os fatores que foram significativos na análise univariada.

O programa estatístico empregado foi SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 14.0. O nível de significância estatística aceito em todas as análises foi $p < 0,05$.

6.8- Considerações Éticas

Os pais ou responsáveis legais autorizaram a participação de seus filhos na pesquisa através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 1).

A privacidade e autonomia dos pacientes foram respeitadas, uma vez que não houve identificação dos mesmos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Grupo de Pós Graduação e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através da Comissão Científica e da Comissão de Ética em Pesquisa, tendo sido protocolado sob o número 09-226.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbrière R, Grino M. Perinatal programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of glucocorticoids. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006; 4:129-37.
- 2) Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23:469-80.
- 3) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15:539-53.
- 4) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:163-8.
- 5) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29: 43-8.
- 6) Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol*. 2005; 62:44-50.
- 7) de Armas MG, Megías SM, Modino SC, Bolaños PI, Guardiola PD, Alvarez TM. Importance of breastfeeding in the prevalence of metabolic syndrome and degree of childhood obesity. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56:400-3.

- 8) Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005; 331:929.
- 9) Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991; 119:417-23.
- 10) Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002; 31:1235-9.
- 11) Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993; 36:62-7.
- 12) Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298:564-7.
- 13) Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43:237-40.
- 14) Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990; 301:1111.
- 15) Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2011; 6:120-5.
- 16) Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1267-72.
- 17) Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004; 27:824-30.

- 18) Brandão AP, Brandão AA, Berenson GS, Fuster V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85:79-81.
- 19) Bursztyn M, Ariel I. Maternal-fetal deprivation and the cardiometabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2006; 1:141-5.
- 20) Casazza K, Dulin-Keita A, Gower BA, Fernandez JR. Differential influence of diet and physical activity on components of metabolic syndrome in a multiethnic sample of children. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109:236-44.
- 21) Castro PS, Oliveira FL. Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2009; 85:6-14.
- 22) Cavali ML, Escrivão MA, Brasileiro RS, Taddei JA. Metabolic syndrome: comparison of diagnosis criteria. *J Pediatr (Rio J).* 2010; 86:325-30.
- 23) Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:1-2.
- 24) Chen YY, Lee YS, Wang JP, Jiang YY, Li H, An YL, *et al.* Longitudinal study of childhood adiposity and the risk of developing components of metabolic syndrome-the Da Qing children cohort study. *Pediatr Res.* 2011; 70:307-12.
- 25) Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res.* 2002; 51:94-9.
- 26) Claas MJ, de Vries LS, Bruinse HW, van Haastert IC, Uniken Venema MM, Peelen LM, *et al.* Neurodevelopmental outcome over time of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Early Hum Dev.* 2011; 87:183-91.
- 27) Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barker DJ. Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol.* 1996; 45:721-6.

- 28) Cleasby ME, Kelly PA, Walker BR, Seckl JR. Programming of rat muscle and fat metabolism by in utero overexposure to glucocorticoids. *Endocrinology*. 2003; 144:999-1007.
- 29) Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of Neonatal Care*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 30) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157:821-7.
- 31) Costantine MM, Ghulmiyyah LM, Tamayo E, Hankins GD, Saade GR, Longo M. Transgenerational effect of fetal programming on vascular phenotype and reactivity in endothelial nitric oxide synthase knockout mouse model. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199:1-7.
- 32) Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Gray IP. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia*. 1998; 41:1163-7.
- 33) Crowther NJ, Cameron N, Trusler J, Toman M, Norris SA, Gray IP. Influence of catch-up growth on glucose tolerance and beta-cell function in 7-year-old children: results from the birth to twenty study. *Pediatrics*. 2008; 121:1715-22.
- 34) Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:108-113.

- 35) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996; 94:3246-50.
- 36) Dahlgren J, Nilsson C, Jennische E, Ho HP, Eriksson E, Niklasson A, *et al*. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281:326-34.
- 37) De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newfeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110: 2494–2497.
- 38) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14:173-94.
- 39) Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, *et al*. EPIPAGE Study Group. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics*. 2009; 123:1485-92.
- 40) Doyle LW, Anderson PJ. Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2010; 97:388-94.
- 41) Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci*. 2000; 98:137-42.
- 42) Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004; 27:2438-43.
- 43) Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, *et al*. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research

- Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116:1353-60.
- 44) Eliakim A, Nemet D. Osteopenia of prematurity - the role of exercise in prevention and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005; 2:675-82.
- 45) Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, *et al*. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:98-103.
- 46) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ*. 1999; 318:427-31.
- 47) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
- 48) Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med*. 2004; 256:254-9.
- 49) Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:439-44.
- 50) Fernandez ML. The metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2007; 65:30-4.

- 51) Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006; 88:234-43.
- 52) Ferreira AP, Oliveira CE, França NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:21-6.
- 53) Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care.* 2005; 28:878–881.
- 54) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287:356-9.
- 55) Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005; 28:2745-9.
- 56) Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology.* 2006; 21:29-37.
- 57) Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. *Rotinas em obstetrícia.* 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- 58) Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81:79-88.
- 59) Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 1991;18:361-81.
- 60) Giannini DT, Kuschnir MCC, Szklo M. Diagnóstico e prevalência da síndrome metabólica na adolescência. *Adolesc. Saude.* 2010; 7:7-13.

- 61) Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 85: 3-36.
- 62) Graziano RM, Leone CR. Frequent ophthalmologic problems and visual development of extremely preterm newborn infants. J Pediatr (Rio J). 2005; 81:95-100.
- 63) Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004; 109:433-8.
- 64) Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. Semin Neonatol. 2000; 5:89-106.
- 65) Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcome of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 1996; 98:931-937.
- 66) Hack M, Merkatz IR, Gordon D, Jones PK, Fanaroff AA. The prognostic significance of postnatal growth in very low--birth weight infants. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143:693-9.
- 67) Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. Pediatr Res. 2005; 58:677-84.
- 68) Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. Pediatrics. 2003; 112:30-8.

- 69) Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Andreias L, *et al.* Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-age children born extremely low birth weight in the 1990s. *JAMA*. 2005; 294 :1 –9.
- 70) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991; 303:1019–1022.
- 71) Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60:5-20.
- 72) Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35:595-601.
- 73) Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, *et al.* Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2:55.
- 74) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, *et al.* Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004; 351:2179-86.
- 75) Hofman PL, Regan F, Jefferies CA, Cutfield WS. Prematurity and programming: are there later metabolic sequelae? *Metab Syndr Relat Disord*. 2006; 4:101-12.
- 76) Houang M, Morineau G, le Bouc Y, Fiet J, Gourmelen M. The cortisol-cortisone shuttle in children born with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res*. 1999; 46:189-93.
- 77) Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, *et al.* Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007; 356:2053-63.
- 78) Howard K, Roberts G, Lim J, Lee KJ, Barre N, Treyvaud K, *et al.* Biological and environmental factors as predictors of language skills in very preterm children at 5 years of age. *J Dev Behav Pediatr*. 2011; 32:239-49.

- 79) Howe TH, Sheu CF, Wang TN, Hsu YW, Wang LW. Neuromotor outcomes in children with very low birth weight at 5 yrs of age. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011; 90:667-80.
- 80) Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, Skelton JA, Guice KS, Strauss RS, *et al.* Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics.* 2004; 114:217-23.
- 81) Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet.* 2000; 355:2135-6.
- 82) Jaquet D, Swaminathan S, Alexander GR, Czernichow P, Collin D, Salihu HM, *et al.* Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *BJOG.* 2005; 112:153-9.
- 83) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1723-9.
- 84) Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:371-7.
- 85) Kairamkonda VR, Richardson J, Subhedar N, Bridge PD, Shaw NJ. Lung function measurement in prematurely born preschool children with and without chronic lung disease. *J Perinatol.* 2008; 28:199-204.
- 86) Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989; 149:1514-20.
- 87) Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995; 38:733-9.

- 88) Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011; 9:48.
- 89) Kelishadi R, Hashemi M, Mohammadifard N, Asgary S, Khavarian N. Association of changes in oxidative and proinflammatory states with changes in vascular function after a lifestyle modification trial among obese children. *Clin Chem.* 2008; 54:147-53.
- 90) Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci.* 2007; 333:362-71.
- 91) Kranz S, Mahood LJ, Wagstaff DA. Diagnostic criteria patterns of U.S. children with Metabolic Syndrome: NHANES 1999-2002. *Nutr J.* 2007; 6:38.
- 92) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, *et al.*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288:2709-16.
- 93) Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology.* 1996; 64:412-8.
- 94) Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ.* 1996; 312:406-10.
- 95) Lopez FA, Campos DJ. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Tratado de Pediatria.* 1ª ed. São Paulo: Editora Manole; 2007.
- 96) Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:204-8.

- 97) Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. 1998; 317:1481-7.
- 98) Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001; 50:91-6.
- 99) Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010; 15:89-98.
- 100) Mac Donald MG, Mullett MD, Seshia MMK. *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 101) Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, for the EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*. 2005; 352 :9 –19.
- 102) Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*. 1996; 348:1264-8.
- 103) Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32:83-92.
- 104) Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, *et al*. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010; 53:907-13.
- 105) Medeiros CC, Ramos AT, Cardoso MA, França IS, Cardoso AD, Gonzaga NC. Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components. *Arq. Bras. Cardiol*. [serial on the Internet]. [cited 2011 Oct 24]. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011005000089&lng=en.

- 106) Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, *et al.* Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005; 48:2609-14.
- 107) Miura E, Silveira RC, Procianoy RS. Neonatal sepsis: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 1999; 75:57-62.
- 108) Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev*. 2005; 6:143-54.
- 109) Montes O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. *Endocrinologia para o Pediatra*. Terceira edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2006.
- 110) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-421.
- 111) Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med*. 2003; 20:339-48.
- 112) Nilsson C, Larsson BM, Jennische E, Eriksson E, Björntorp P, York DA, *et al.* Maternal endotoxemia results in obesity and insulin resistance in adult male offspring. *Endocrinology*. 2001; 142:2622-30.

- 113) Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6:241-7.
- 114) Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest.* 1998; 101:2174-81.
- 115) Okamoto Y. Adiponectin provides cardiovascular protection in metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2011. Pubmed PMID: 21318102.
- 116) Ong KK. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14:30-4.
- 117) Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006; 95:904-8.
- 118) Pacifico L, Anania C, Martino F, Poggiogalle E, Chiarelli F, Arca M, et al. Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:455-66.
- 119) Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108:276-86.
- 120) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978; 92:529-34.
- 121) Pierrehumbert B, Nicole A, Muller-Nix C, Forcada-Guex M, Ansermet F. Parental post-traumatic reactions after premature birth: implications for sleeping and eating problems in the infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88:400-4.

- 122) Pinheiro AR, Salvucci ID, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats. *Clin Sci*. 2008; 114:381-92.
- 123) Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62:646-59.
- 124) Ralser E, Mueller W, Haberland C, Fink FM, Gutenberger KH, Strobl R, *et al*. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. *Acta Paediatr*. 2011; 18. PMID: 21767301.
- 125) Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, *et al*. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 1998; 351:173-7.
- 126) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993; 44:121-31.
- 127) Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Lifestyle intervention in obese children is associated with a decrease of the metabolic syndrome prevalence. *Atherosclerosis*. 2009; 207:174-80.
- 128) Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138:92-10.
- 129) Robinson S, Walton RJ, Clark PM, Barker DJ, Hales CN, Osmond C. The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. *Diabetologia*. 1992; 35: 444-446.

- 130) Rogovik AL, Goldman RD. Pharmacologic treatment of pediatric obesity. *Can Fam Physician*. 2011; 57: 195–197.
- 131) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008; 122:313-21.
- 132) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delamarre-Van de Waal HA. Abnormal lipid profile and hyperinsulinaemia after a mixed meal: additional cardiovascular risk factors in young adults born preterm. *Diabetologia*. 2008; 51:1269–1275.
- 133) Rugolo LM. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:101-10.
- 134) Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51:1143-52.
- 135) Schluchter MD. Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight, and catch-up growth--a meta analysis. *J Hypertens*. 2003; 21:273-9.
- 136) Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151:49-62.
- 137) Seki M, Matsuo T, Carrilho AJ. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr*. 2009; 12:947-52.
- 138) Serra DJ, Franch MA, López LG, Costa CM, Salinas CS. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría.

- Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. Published in *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:294-304.
- 139) Silveira VMF, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. *J. Public Health*. 2008; 42:10-18.
- 140) Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E, *et al*. Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr*. 2007; 166:1273-83.
- 141) Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, *et al*. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007; 115:213-20.
- 142) Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361:1089-97.
- 143) Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão* 2004; 7:130.
- 144) Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, *et al*. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3645-50.
- 145) Stewart RJ, Preece RF, Sheppard HG. Twelve generations of marginal protein deficiency. *Br J Nutr*. 1975; 33:233-53.
- 146) Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. *Blood Rev*. 2010; 24:221-5.

- 147) Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care*. 2006; 29:1673-4.
- 148) Tapia Ceballos L. Metabolic syndrome in childhood. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66:159-66.
- 149) Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Parviainen M, Halonen P, Voutilainen R. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age *J Pediatr*. 2002; 141:477-82.
- 150) Tenhola S, Turpeinen U, Halonen P, Hämäläinen E, Voutilainen R. Association of serum lipid concentrations, insulin resistance index and catch-up growth with serum cortisol/cortisone ratio by liquid chromatography tandem mass spectrometry in children born small for gestational age. *Pediatr Res*. 2005; 58:467-71.
- 151) Theogaraj E, John CD, Christian HC, Morris JF, Smith SF, Buckingham JC. Perinatal glucocorticoid treatment produces molecular, functional, and morphological changes in the anterior pituitary gland of the adult male rat. *Endocrinology*. 2005; 146:4804-13.
- 152) Thoyre SM. Feeding outcomes of extremely premature infants after neonatal care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2007; 36:366-75.
- 153) Thuler LC. Diagnóstico microbiológico das bacteremias. *JBM*. 1995; 69:123-8.
- 154) Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005; 57:211-5.
- 155) Vaag A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 104:32-4.

- 156) Victora CG, Barros FC. Commentary: The catch-up dilemma--relevance of Leitch's 'low-high' pig to child growth in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2001; 30:217-20.
- 157) Vieira RCS, Procianoy RS, Mulle LD, Prado CHA. The influence of intrapartum antibiotic therapy on the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 1997;73:171-5.
- 158) Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr.* 2010; 99:1812-8.
- 159) Volpe JJ. *Neurology of the Newborn.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- 160) Wagner L. Diagnosis and Management of Preeclampsia. *American Family Physician* 2004; 70: 2317-2324.
- 161) Walker BR. Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med.* 2006; 23:1281-8.
- 162) Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol.* 1994; 21:523-42.
- 163) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362-74.
- 164) Wills J, Watson JM, Hales CN, Phillips DI. The relation of fetal growth to insulin secretion in young men. *Diabet Med.* 1996; 13:773-4.
- 165) Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, *et al.* Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics.* 2007; 119:37-45.

- 166) Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, *et al.* Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004; 109:1981-6.
- 167) Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. EPICure Study Group. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88:492-500.
- 168) Xiao X, Zhang ZX, Li WH, Feng K, Sun Q, Cohen HJ, *et al.* Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010; 59:1282-6.
- 169) Zachary T, Bloomgarden MD. World Congress on Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease Part 4. *Diabetes Care*. 2011; 34: 152-157.
- 170) Zambrano E, Martínez-Samayoa PM, Bautista CJ, Deás M, Guillén L, Rodríguez-González GL, *et al.* Sex differences in transgenerational alterations of growth and metabolism in progeny (F2) of female offspring (F1) of rats fed a low protein diet during pregnancy and lactation. *J Physiol*. 2005; 566:225-36.
- 171) Zanchetta S, Resende LA, Bentlin MR, Rugulo LM, Trindade CE. Conductive hearing loss in children with bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal follow-up study in children aged between 6 and 24 months. *Early Hum Dev*. 2010; 86:385-9.
- 172) Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, *et al.* IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:299-306.

8- ARTIGO EM PORTUGUÊS

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA AOS DOIS ANOS DE IDADE CORRIGIDA EM PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER

Luciana A. Heidemann (1)

Renato S. Procianoy (2)

Rita C. Silveira (3)

(1) Médica Neonatologista, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

(2) Professor Titular de Pediatria da UFRGS, Chefe do Serviço de Neonatologia do HCPA

(3) Professora Adjunta de Pediatria da UFRGS, Chefe do Ambulatório de Seguimento dos Prematuros do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Departamento de Pediatria, Serviço de Neonatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fonte de Financiamento: FIPE/HCPA.

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Resumo

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) é um grupo de distúrbios que inclui obesidade, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão. Está associada com o desenvolvimento subsequente de doença cardiovascular e diabetes tipo 2. Estudos mostram relação entre baixo peso ao nascer e SM na vida adulta, mas não há estudo sobre a prevalência da SM em pré-termos já na infância precoce.

Objetivo: Medir a prevalência da SM aos dois anos de idade corrigida de pré-termos com peso de nascimento inferior ou igual a 1.500 gramas e os fatores perinatais associados.

Metodologia: Estudo transversal aninhado em uma coorte já existente que inclui crianças em acompanhamento regular no ambulatório de seguimento de prematuros de hospital terciário aos dois anos de idade corrigida. O diagnóstico de SM foi feito com a presença de três ou mais dos critérios de Cook e colaboradores: circunferência abdominal \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 100mg/dl, triglicérides \geq 110mg/dl, HDL colesterol \leq 40mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90. Estudo aprovado pelo CEP da instituição: 09226. Testes empregados: Qui-quadrado, t de Student, Mann-Whitney e Regressão Logística.

Resultados: 235 pré-termos de muito baixo peso foram elegíveis ao programa de seguimento. Destes, 9,4% falharam ao seguimento. A prevalência de SM foi de 15,1%. Doença hipertensiva materna, diabetes gestacional, sexo, idade gestacional, ser pequeno para idade gestacional, sepse precoce e tardia, displasia broncopulmonar, nutrição parenteral com aminoácidos nas primeiras 24 horas de vida, enterocolite necrosante, hemorragia e leucomalácia periventricular, persistência do canal arterial, alimentação no

primeiro ano de vida, *catch-up* de peso, renda e escolaridade materna foram semelhantes entre os grupos. Crianças filhas de mães que tiveram infecção urinária ou ovular e a presença de sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida apresentaram uma maior prevalência de SM em análises univariadas. Usando a Regressão Logística, apenas sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida tiveram associação independente com a presença precoce de SM em pré-termos de muito baixo peso.

Conclusão: A SM já se encontra presente em pré-termos de muito baixo peso aos dois anos de idade e é muito mais frequente do que o esperado. Na análise univariada, encontramos uma associação positiva da SM com fatores intrauterinos como infecção materna. Provavelmente esta situação aumenta o cortisol fetal, programando a SM. Além do mais, a presença de sobrepeso e obesidade são fatores independentes para maior prevalência da SM.

Descritores: Prevalência, pré-termos, síndrome metabólica, obesidade.

INTRODUÇÃO:

A Síndrome Metabólica (SM) é um dos principais desafios da prática clínica nesse início de século, pois aumenta a mortalidade geral em aproximadamente 1,5 vezes e a cardiovascular em 2,5 vezes. No estudo NHANES (*The National Health and Nutrition Examination Survey*) a prevalência deste distúrbio aumentou de 22% na coorte de 1988 a 1994 para 34,5% na coorte de 1999 a 2002 (1-3).

O conceito de que doenças como DM tipo 2 e hipertensão dependem apenas da interação entre fatores ambientais (sedentarismo, obesidade, tabaco) e suscetibilidade genética, tem sido substituído pela idéia de que eventos periconcepcionais, fetais e pós-

natais precoces, juntamente com os fatores ambientais, modificam o risco mais tarde para as doenças crônicas do adulto (4).

A relação entre baixo peso ao nascer e risco de doenças metabólicas na vida adulta é muito descrita (5-7). No entanto, os estudos realizados com pré-termos de muito baixo peso têm avaliado apenas alterações metabólicas isoladas (8-14). O objetivo deste estudo é medir a prevalência de SM aos dois anos de idade corrigida em pré-termos com peso de nascimento inferior ou igual a 1.500 gramas e os fatores perinatais associados a este distúrbio.

PACIENTES E MÉTODOS:

Estudo transversal aninhado em uma coorte já existente, realizado em Hospital terciário do sul do Brasil, com crianças que nasceram no período de dezembro de 2003 a março de 2008, com idade gestacional (IG) menor ou igual a 32 semanas e peso de nascimento menor ou igual a 1.500 gramas e em acompanhamento regular em ambulatório específico. Foram excluídos: óbitos no seguimento, comparecimento a menos de três consultas, presença de malformações congênicas maiores, síndromes cromossômicas ou erros inatos do metabolismo.

No momento da alta hospitalar, os pacientes elegíveis tiveram uma ficha-protocolo preenchida com todos os dados perinatais e morbidades da internação neonatal. No seguimento, eram realizadas consultas periódicas, com aferições de dados de crescimento e orientações nutricionais sistemáticas. Todas as amostras de sangue foram coletadas por punção venosa, após 12 horas de jejum, como parte da rotina assistencial do

seguimento ambulatorial, que realiza exames aos 24 meses de idade corrigida. Os exames de laboratório obtidos foram: triglicerídios (mg/dL), HDL (mg/dL) e glicose (mg/dL).

A pressão arterial foi aferida com um esfigmomanômetro de mercúrio, no braço direito, com manguito de tamanho adequado e com a criança na posição sentada. O primeiro e o quinto som de Korotkoff foram usados para representar a pressão sistólica e diastólica, respectivamente. Após três aferições, a média destas foi usada na análise, em milímetros de mercúrio (mmHg) e foi comparada a valores de tabela conforme percentil de estatura, a idade e gênero (15).

A circunferência abdominal (CA) foi aferida em centímetros (cm), usando uma fita milimetrada não distensível, colocada ao nível da cicatriz umbilical, com mínima respiração e na posição de ortostatismo. A avaliação da CA foi realizada de acordo com percentis de gênero e idade (16).

Para diagnóstico da SM foi considerada a presença de alteração em três ou mais dos seguintes critérios propostos por Cook e colaboradores: circunferência abdominal \geq percentil 90, glicemia de jejum \geq 110mg/dl, triglicérides \geq 110mg/dl, HDL colesterol \leq 40mg/dl e pressão arterial \geq percentil 90 (17). Em 2003, a Associação Americana de Diabetes reduziu o valor da glicose para \geq 100, sendo este último o critério utilizado no estudo (18).

Foram considerados para análise: presença de DM gestacional (glicemia de jejum \geq 110 ou glicemia \geq 140 após teste oral de tolerância a glicose, com início durante a gestação), hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia materna (pressão arterial maior que 140 x 90 mmHg após a vigésima semana de gestação acompanhada por proteinúria significativa), corioamnionite (presença de sinais clínicos como febre materna, hipertonía uterina, líquido

amniótico purulento ou com odor fétido, leucocitose materna ou, ainda, taquicardia fetal) ou presença de infecção urinária (urocultura positiva). A renda familiar (em salários mínimos) e a escolaridade do cuidador principal também foram analisadas.

Dentre as variáveis neonatais, foram estudados: peso de nascimento, idade gestacional (determinada pela melhor estimativa obstétrica com ultrassonografia obstétrica precoce e/ou data da última menstruação e confirmada pelo exame físico pediátrico imediatamente pós-nascimento), ser pequeno para idade gestacional (abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Alexander *et al.* (19), uso de aminoácidos nas primeiras 24 horas de vida, sepse precoce (hemocultura positiva nas primeiras 72 horas de vida) e tardia (hemocultura positiva após 72 horas de vida) acompanhadas de sinais clínicos de infecção (20). Também foi considerada a presença de hemorragia e leucomalácia periventricular (diagnosticadas por ultrassom cerebral seriados realizados semanalmente até a sexta semana de vida ou na alta hospitalar, conforme rotina assistencial do serviço) (21), persistência do canal arterial, enterocolite necrosante (presença de intolerância alimentar, distensão abdominal ou vômitos associados à pneumatose intestinal ou pneumoperitônio ao exame radiológico de abdômen), escore de SNAPPE II (obtido nas primeiras 12 horas de admissão na UTI neonatal), tempo de ventilação mecânica e presença de displasia broncopulmonar (necessidade de oxigênio suplementar nos primeiros 28 dias de vida).

No seguimento ambulatorial foram coletados os seguintes dados: alimentação aos seis meses de idade (leite materno complementado ou não), período do *catch-up* de peso em idade corrigida (velocidade acelerada de crescimento após um período de crescimento lento ou ausente, permitindo recuperar a deficiência prévia), peso e comprimento aos 2 anos, presença de sobrepeso (IMC entre o percentil 85 e 97 nas curvas da OMS) ou obesidade (IMC maior que o percentil 97 nas curvas da OMS) aos 2 anos.

O estudo foi aprovado pelo Grupo de Ética em pesquisa da instituição, sob o número 09-226.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Com base nos estudos de Silveira e colaboradores (6) e Seki e colaboradores (22) calculou-se o tamanho da amostra assumindo uma prevalência de SM em pré-termos com dois anos de idade de 9%. Para um nível de confiança de 95% e um erro de 5%, foi necessária uma amostra de 126 crianças.

Na análise descritiva foram empregados frequências e percentuais para SM e demais variáveis categóricas; média e desvio padrão (média \pm DP) ou mediana e amplitude interquartil (p25-p75), dependendo da presença ou não de assimetria das variáveis quantitativas.

Nas comparações foram utilizados os testes: t de Student, Qui-quadrado e Mann-Whitney. A regressão multivariada (Regressão Logística) foi empregada para os fatores que foram significativos na análise univariada. O programa estatístico empregado foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 14.0. O nível de significância estatística aceito em todas as análises foi $p < 0,05$.

RESULTADOS:

No período do estudo nasceram na instituição 446 pré-termos com peso menor ou igual a 1.500 gramas, ocorreram 133 (29,8%) óbitos durante a internação na UTI neonatal e

preencheram critérios de exclusão 78 pré-termos (24,9%). Foram considerados elegíveis para o seguimento ambulatorial 235 pré-termos de muito baixo peso, dentre os quais 23 não retornaram às consultas (9,4%). Dessa forma, 212 (90,6% do total de crianças elegíveis) crianças foram acompanhadas regularmente no ambulatório de seguimento, com média de peso ao nascimento de 1.170 ± 232 gramas e idade gestacional 30 ± 2 semanas; 48,9% das crianças foram pequenas para idade gestacional (PIG).

Considerando a presença de alteração em três ou mais dos itens propostos por Cook e colaboradores, a prevalência de Síndrome Metabólica foi de 15,1% (32 crianças); 51 crianças apresentaram 2 itens alterados (21,7%); e 80 apenas 1 item (34%). Somente 49 crianças estudadas (20,8%) apresentaram ausência de qualquer item proposto para o diagnóstico de SM.

A presença de alteração na pressão arterial foi o achado isolado mais frequente (57,5% da população estudada). Valores baixos de HDL e valores elevados de triglicérides foram presentes em 29,2% e 22,6%, respectivamente. O diagnóstico de obesidade abdominal ocorreu em 18,8% e apenas 3,7% da população apresentou hiperglicemia.

Dentre os fatores perinatais e a relação com a presença de Síndrome Metabólica apresentados na tabela 1, apenas crianças filhas de mães que tiveram infecção urinária ou ovular apresentaram significativamente maior prevalência de SM ($p=0,032$).

O tipo de alimentação aos seis meses de idade corrigida e a ocorrência de *catch-up* de peso não alterou a prevalência de SM. Já a presença de sobrepeso ou obesidade tão precocemente quanto aos dois anos de idade corrigida se associou de forma significativa

com SM (tabela 2), aumentando em 2,75 vezes a chance de uma criança que nasceu pré-termo de muito baixo peso apresentar SM aos dois anos (tabela 3).

Tabela 1: Características perinatais dos recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso com e sem Síndrome Metabólica (SM)

	Presença de SM (n=32)	Ausência de SM (n=180)	Valor p
Peso nascimento (gramas)*	1.181 ± 238	1.172 ± 233	0,83
Idade gestacional (semanas)*	29 ± 2	30 ± 2	0,1
DMG materno	1 (3,1%)	5 (2,7%)	1,0
Hipertensão crônica maternal	2 (6,2%)	18 (10%)	0,55
Pré-eclâmpsia maternal	11 (34,3%)	83 (46,1%)	0,25
Corioamnionite / ITU maternal	11 (34,3%)	31 (17,2%)	0,032
PIG	12 (37,5%)	87 (48,3%)	0,33
Displasia broncopulmonar	4 (12,5%)	23 (12,7%)	1
AA 24 horas de vida	17 (53,1%)	126 (70%)	0,094
Sepse precoce	2 (6,2%)	10 (5,5%)	0,87
Sepse tardia	8 (25%)	59 (32,7%)	0,38
Hemorragia periventricular	3 (9,3%)	29 (16,1%)	0,72
Leucomalácia periventricular	9 (28,1%)	29 (16,1%)	0,13
PCA	5 (15,6%)	27 (15%)	1,0

Enterocolite nerosante	3 (9,3%)	7 (3,8%)	0,36
SNAPPE II**	7 (0-19,7)	12 (0-21,5)	0,31
Ventilação mecânica (dias) **	2 (0-8)	1 (0-6)	0,51
Renda familiar**	900 (625-1.475)	800 (500-1.300)	0,42
Escolaridade materna*	7,8 \pm 3,1	8,4 \pm 3	0,33

Média \pm DP* ou mediana (p25-p75)**. Testes: t de Student, Qui-quadrado e Mann-Whitney.

Tabela 2: Presença de Síndrome Metabólica e o seguimento ambulatorial das crianças PTMBPN nos dois primeiros anos de idade

	Presença de SM (n=32)	Ausência de SM (n=180)	Valor p
LM aos 6m de IC	4 (12,5%)	27 (15%)	0,63
Fórmula aos 6m IC	16 (50%)	72 (40%)	0,39
Catch-up de peso** (meses)	0,6 (0,2-1,9)	0,9 (0,2-2,9)	0,26
Peso aos 2a IC* (gramas)	11.850 (\pm 2.411)	11.190 (\pm 1.502)	0,14
Comprimento aos 2a IC* (cm)	84,9 (\pm 0,7)	84,4 (\pm 0,2)	0,50
Sobrepeso / obesidade aos 2a IC	12 (37,5%)	29 (16,1%)	0,005

Qui-quadrado*/ Teste T**/Mann-Whitney

Tabela 3: Fatores independentes associados à presença precoce de SM em PTMBPN

Fatores	OR	95% IC	valor P
ITU / Corioamnionite materna	2,11	(0,90;4,97)	0,85
Sobrepeso/ obesidade 2 anos IC	2,75	(1,19;6,36)	0,018

Regressão Logística

DISCUSSÃO:

A Síndrome Metabólica já é observada na infância precoce. Em pré-termos de muito baixo peso aos dois anos de idade corrigida encontramos elevada prevalência de Síndrome Metabólica (15,1%), aproximadamente quatro vezes superior a estudo realizado no Estado de São Paulo com crianças de 6-16 anos, onde a prevalência de SM foi de 3,6% (22). Entre adolescentes estadunidenses, a prevalência de SM é de 4,2%, com variações dependendo de idade, sexo, etnia, extrato social e presença de obesidade (23).

Há necessidade de uma definição uniforme e consistente de SM na infância. Neste estudo, optamos pela utilização do critério de Cook e colaboradores, adaptado dos critérios de *US National Cholesterol Education Program* (NCEP) e com o adendo do valor de glicose da Associação Americana de Diabetes (17,18). É o critério mais abrangente para aplicar na população em geral, portanto reprodutível facilmente em estudos de base populacional. No entanto, não foi avaliada a resistência insulínica, que parece ser a anormalidade inicial detectável em sujeitos de baixo peso e, neste caso, possivelmente a prevalência de SM nessa população seria ainda maior (24).

O conhecimento de fatores perinatais relacionados ao desenvolvimento de alterações metabólicas pode modificar cuidados e reduzir o risco de doença tardia (4). A presença de infecção urinária ou ovular materna se associou, na análise univariada, à maior ocorrência de SM aos dois anos. Provavelmente o aumento de cortisol, causado pela infecção intrauterina, poderia programar a SM, devido a uma alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal durante a gestação ou no período pós-natal imediato (25). A dexametasona intrauterina causa um aumento na concentração dos receptores de glicocorticóides no fígado e no tecido adiposo visceral, aumentando a neoglicogênese e resistência insulínica; reduz a expressão dos receptores de glicocorticóides no hipocampo, causando uma diminuição do “*feedback*” negativo que controla a secreção do ACTH; também diminui o efeito inibitório pela glândula pituitária anterior, induzindo a uma situação de hipercortisolismo em ambas condições: basais e estresse (26, 27).

Sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida foram independentemente associados à presença de SM. Como a resistência insulínica parece ser a base fisiopatológica para o desenvolvimento da SM e intolerância à glicose e resistência insulínica são frequentes em crianças e adolescentes obesos, é fácil explicar a elevada prevalência de SM nessa situação (28). Em estudo prévio brasileiro com crianças de 6 a 16 anos nascidas a termo, a prevalência de SM foi de 0,3% nas eutróficas, 10,7% nas crianças com sobrepeso e 34,5% nas crianças obesas (22). Estes achados concordam com outro estudo, onde 14,5% dos adolescentes com sobrepeso apresentaram SM, enquanto que apenas 0,9% dos eutróficos apresentaram SM (29). A prevalência de SM em crianças obesas de 4 a 20 anos de idade aumenta, conforme o grau de obesidade, de 39% para 50% (30).

A presença de maior resistência insulínica em crianças nascidas prematuramente (24 a 32 semanas de idade gestacional) aos 5 a 10 anos de idade (4) e a presença de pressão arterial elevada quando adultos jovens têm sido descritas previamente (31). Ambos os estudos não apresentam diferença nos resultados entre PIG e AIG. Em concordância com estes achados, também não encontramos diferença na prevalência de SM entre PIG e AIG. Uma possível explicação seria que as crianças pequenas para idade gestacional e os pré-termos apresentam insultos semelhantes. A diferença é que naqueles nascidos PIG estes insultos ocorrem intraútero, enquanto que nos pré-termos os insultos se associam a um ambiente extrauterino adverso, causando uma restrição de crescimento em um período crítico, o que resulta em desfecho metabólico desfavorável (4,32).

Diversos estudos evidenciam que o baixo peso ao nascer associado com o rápido ganho de peso pós-natal (*catch-up*) exerce um efeito adverso no perfil metabólico (33-35). No presente estudo, grande parte das crianças recuperou o seu potencial de crescimento rapidamente (com menos de um mês de idade corrigida), muito mais cedo do que outros estudos, onde a maioria das crianças apresentou *catch-up* de peso entre 6 meses e 2 anos de idade corrigida (32, 36). A ocorrência do *catch-up* precoce explica, pelo menos em parte, a elevada prevalência de SM na nossa população.

A prevalência de pré-termos com pressão arterial elevada foi alta no nosso estudo. De forma similar, estudo comparou aos 16 anos crianças nascidas com peso entre 600 e 1.250 gramas com crianças nascidas a termo e encontrou uma prevalência de hipertensão arterial de 13,5% e 4,2%, respectivamente (12). Hack e colaboradores evidenciaram níveis de pressão arterial sistêmica mais elevados em pré-termos de muito baixo peso aos 20 anos de idade, quando comparados a crianças nascidas com peso adequado (13). Estes achados evidenciam o

papel de experiências pós-natais associadas ao parto prematuro, incluindo doenças e/ou terapias, nutrição e estresse, no risco para hipertensão na vida adulta (37,38).

Não foram avaliados dados da dieta e história familiar (fatores importantes relacionados ao perfil metabólico) pela não confiabilidade dos inquéritos alimentares históricos. No entanto, a amostra é homogênea para estes fatores, uma vez que todos os cuidadores receberam a mesma orientação alimentar, momento da introdução de alimentos complementares e o mesmo acompanhamento nutricional no seguimento ambulatorial.

Embora associada a doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, o real papel da SM é controverso. Ainda não está bem compreendido se a SM é mais importante para um pior prognóstico do que seus componentes isolados. Sundström e colaboradores evidenciaram que o risco de mortalidade por doença cardiovascular associado à SM não é maior do que apresentar alterações em seus componentes individualmente (39). No presente estudo, 79,2% das crianças já apresentavam alteração em pelo menos um item avaliado.

CONCLUSÃO:

É possível estabelecer diagnóstico confiável de Síndrome Metabólica tão precocemente quanto aos dois anos de idade corrigida em crianças nascidas pré-termo com muito baixo peso. A prevalência de SM nesta população é de 15,1%. A presença de sobrepeso e obesidade aos dois anos de idade corrigida são sinais de alerta significativos e independentemente associados à presença precoce de SM. Sendo assim, o diagnóstico precoce de SM nesta população de alto risco é fundamental para minimizar consequências futuras.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Vania Naomi Hirakata pelo auxílio na análise estatística e ao FIPE/HCPA pelo financiamento.

Referências bibliográficas:

- 1) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002; 288: 2709-16.
- 2) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287: 356-9.
- 3) Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care. 2005; 28:2745-9.
- 4) Hofman PL, Regan F, Jefferies CA, Cutfield WS. Prematurity and programming: are there later metabolic sequelae? Metab Syndr Relat Disord. 2006; 4:101-12.
- 5) Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. BMJ. 1996; 312:406-10.
- 6) Silveira VMF, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. J. public health. 2008; 42:10-18.

- 7) Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, *et al.* Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010; 53:907-13.
- 8) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, *et al.* Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004; 351:2179-86.
- 9) Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004; 113:537-41.
- 10) Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1267-72.
- 11) Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005; 57:211-5.
- 12) Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr*. 2010; 99:1812-8.
- 13) Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res*. 2005; 58:677-84.
- 14) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008;122:313-21.
- 15) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation,

- and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-76.
- 16) Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:439-44.
 - 17) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157:821-7.
 - 18) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29:43-8.
 - 19) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:163-8.
 - 20) Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991; 18:361-81.
 - 21) Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84:211-216.
 - 22) Seki M, Matsuo T, Carrilho AJ. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr*. 2009; 12:947-52.
 - 23) Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007; 333:362-71.

- 24) Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol.* 2005; 62:44-50.
- 25) Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbrière R, Grino M. Perinatal programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of glucocorticoids. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006; 4:129-37.
- 26) Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151:49-62.
- 27) Theogaraj E, John CD, Christian HC, Morris JF, Smith SF, Buckingham JC. Perinatal glucocorticoid treatment produces molecular, functional, and morphological changes in the anterior pituitary gland of the adult male rat. *Endocrinology.* 2005; 146:4804-13.
- 28) Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:204-8.
- 29) Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108:276-86.
- 30) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362-74.

- 31) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008; 122:313-21.
- 32) Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res*. 2003; 54:899-90.
- 33) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001; 322:949-53.
- 34) Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, *et al*. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. 2007; 92:98-103.
- 35) Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, *et al*. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007; 115:213-20.
- 36) Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. *Biol Neonate*. 2005; 88:57-65.
- 37) Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics*. 2003; 111:252-7.
- 38) Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*. 2000; 355:2135-6.

- 39) Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, *et al.* Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care.* 2006; 29:1673-4.

9- ARTIGO EM INGLÊS

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS AT TWO YEARS CORRECTED AGE

Running Title: Metabolic syndrome and very low birth weight preterm

Luciana A. Heidemann MD (1)

Renato S. Procianoy MD PhD (2)

Rita C. Silveira MD PhD (3)

(1) Neonatologist, Post-graduate student in Child and Adolescent Health at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

(2) Full Professor Department of Pediatrics at UFRGS, Neonatologist and Head of Neonatal Section HCPA

(3) Assistant Professor Department of Pediatrics at UFRGS, Neonatologist and Head of Follow-up Program Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Department of Pediatrics, Newborn Section, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

The authors do not have any conflict of interest to disclose.

This study was supported in part by FIPE-HCPA.

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is a group of disorders which includes obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. It is associated with subsequent development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Some studies suggest a relationship between low birth weight and onset of MS in adulthood, however there is no study showing MS prevalence in preterm, even in early childhood.

Aim

To assess the prevalence of MS in very low birth weight preterm infants at two years corrected age and identify factors possibly associated with a higher occurrence of MS.

Methods

A prospective cohort study of very low birth weight infants at two years corrected age who attended to a preterm follow up clinic of a tertiary hospital. To define Metabolic syndrome we considered the criteria of Cook *et al.*: Waist circumference \geq 90th percentile, fasting glucose \geq 100mg/dl, triglycerides \geq 110mg/dL, HDL cholesterol \leq 40 mg/dl and blood pressure \geq 90th percentile. The presence of three or more of these criteria defines the MS diagnosis.

This study was approved by ethics committee of the institution (09226). Chi-square, Student t, Mann-Whitney tests and Logistic Regression were used.

Results

235 very low birth weight preterm infants were eligible to follow up program .Of these, 9.4% failed. MS prevalence was 15.1%. Maternal hypertensive disorders, gestational diabetes, gender, gestational age, small for gestational age, early and late sepsis, bronchopulmonary dysplasia, parenteral nutrition with amino acids in the first 24 hours of life, necrotizing enterocolitis, hemorrhage and periventricular leukomalacia, patent ductus arteriosus, feeding at discharge and during the first year of life, income and maternal education were similar between groups. Children of mothers who had urinary tract infection or chorioamnionitis and presence of overweight / obesity at 2 years CA showed a higher MS prevalence in univariate analyses. Using Logistic Regression, only overweight / obesity at 2 years CA was independently associated with the early presence of MS in very low birth weight infants.

Conclusion

MS is already present in preterm of very low birth weight at 2 years corrected age and is higher than expected. In the univariate analysis MS was associated with intrauterine factors such as maternal infection. This situation would lead to an increase in fetal cortisol, programming MS. Furthermore, the early-onset overweight and obesity is an independent risk factor to MS in those newborns.

Key words: Prevalence, preterm infants, Metabolic Syndrome, obesity.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a major challenge in the current clinical practice. It increases the mortality rate 1.5 fold and cardiovascular mortality rate 2.5 fold. The study by the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) has shown that prevalence increased from 22% to 34.5% according to both the 1988-1994 cohort and 1999-2002 cohort (1-3).

MS is a group of disorders which includes obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension; associated with subsequent development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (2,3). Nowadays the concept of interaction between environmental factors (sedentary lifestyle, obesity, smoking) and genetic susceptibility has been replaced by the idea that early periconceptual, fetal and postnatal events, along with environmental factors can modify the risk for adult chronic disease (4).

A number of studies have suggested a relationship between low birth weight and MS in adulthood (5-7). There are few studies with very low birth weight preterm infants and they have studied only isolated metabolic abnormalities (8-14). The prevalence of MS in preterm, even in early childhood, is not known yet. The aim of this study is to assess the prevalence of MS in very low birth weight infants at two years corrected age and identify whether perinatal factors or early childhood may be associated with higher prevalence of MS.

METHODS:

A prospective cohort study of very low birth weight infants born at a tertiary hospital from December 2003 to March 2008 with gestational age (GA) \leq 32 weeks and birth weight \leq 1.500 grams who attended to a preterm follow-up clinic of this hospital was conducted. Exclusion criteria were presence of major congenital malformation, inborn errors of metabolism or chromosomal anomalies, death or fewer than three medical appointments during the follow-up.

Outcome and variables:

At discharge, all included preterm had protocol filled with maternal and neonatal data. Maternal variables were: type of delivery, antenatal use of corticosteroid, occurrence of preeclampsia, essential hypertension, and maternal gestational diabetes, presence of clinical chorioamnionitis. Family income, maternal education or educational level of the primary caregiver (length of schooling) were also analyzed. Antenatal steroid treatment was defined as the completion of 2 doses of betamethasone 24 hours apart or 4 doses of dexamethasone given 12 hours apart, used more than 24 hours prior to delivery. Diagnosis of maternal preeclampsia was arterial hypertension (blood pressure \geq 140 mmHg systolic and/or \geq 90 mmHg diastolic) developing after 20 week gestation and proteinuria $>$ 300 mg in a 24-hour urine sample in the absence of previous hypertension or renal disease.

Neonatal variables prospectively analyzed were: birth weight, gestational age (evaluated by maternal last menstrual period and confirmed by early obstetrical ultrasound and neonatal clinical examination), gender, small for gestational age (defined as a birth weight below the tenth percentile) (15), Parenteral Nutrition with amino acids in the first 24

hours after birth, Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II (SNAPPE II) at NICU admission, days in Mechanical Ventilation, presence of neonatal sepsis diagnosed based on the presence of clinical findings and positive blood cultures less than 72 hours after birth (early-onset sepsis) and more than 72 hours after birth (late-onset sepsis) (16), occurrence of patent ductus arteriosus (PDA), necrotizing enterocolitis (confirmed by clinical and radiological signs), Bronchopulmonar Dysplasia (BPD), Intraventricular hemorrhage (IVH) and periventricular leukomalacia (determined by the first ultrasound brain scan and weekly monitoring scans until the sixth week of life or hospital discharge, if before 6 weeks after birth) (17). Oxygen dependency at 36 weeks' post menstrual age defined bronchopulmonar dysplasia. The diagnosis of PVL was reconfirmed using Magnetic Resonance Image, at least once, during the follow-up program in the first 12 months corrected age.

The infants were seen as part of the Institutional Infant Follow-up Program and the assessment included a standardized evaluation of growth rate and systematic nutritional guidelines. Medical appointments were monthly up to six months and bimonthly from seven up to two years corrected age. Breastfeeding or formula-fed at 6 months corrected age were recorded. Anthropometric measures were plotted according to gender and corrected age at the follow-up assessment using the WHO curves. Catch-up was defined as an increased growth velocity (expressed in centile crossing) after a temporary arrest observed from birth to two years corrected age. Presence of overweight (BMI 85th to 97th percentiles) or obesity (BMI higher than 97th percentile) was considered at two years corrected age.

The blood samples were required by the medical care team as part of the follow-up program at 2 years corrected age which included Triglycerides (mg/dL), HDL (mg/dL) and glucose (mg/dL). All blood samples were collected after 12- hour- fast.

To measure Blood Pressure (BP) we used a cuff appropriate to the size of the upper right arm, with the child in a sitting position. Systolic Blood pressure and/or Diastolic Blood pressure higher than or equal to the 90th percentile for sex, age and height were used (18).

Waist circumference (WC) according to percentiles in African-, European-, and Mexican-American children was obtained at two years corrected age in all children (19). WC was measured in duplicate by means of non-elastic flexible tape at the umbilical level (cm), with children standing and at the end of normal expiration.

To define MS we considered the criteria of Cook *et al.*: Waist circumference \geq 90th percentile, fasting glucose \geq 110mg/dl, triglycerides \geq 110mg/dL, HDL cholesterol \leq 40 mg/dl and blood pressure \geq 90th percentile (20). The presence of three or more of these criteria defines the diagnosis of MS. In 2003, the American Diabetes Association reduced the level of glucose to \geq 100, and we used this level in the study (21).

Ethical considerations

The study protocol was approved by the institutional review boards and hospital's ethics committee (number 09-226). Informed Consent Form was read and signed by parents or guardians prior to the study. No blood samples, venous or arterial punctures were performed exclusively for research purposes.

Statistical Analysis:

Sample size calculation was performed based on previous studies assuming a 9% prevalence of metabolic syndrome in preterm infants at two years (6, 22). For significance level of 5% and 95% power, the sample size was 126 children.

Statistical analysis was performed using SPSS 14.0 for windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Data are presented in the form of mean and standard deviation or median and interquartile range (from the 25th to the 75th percentiles), depending on the behavior of the variable. Mann-Whitney; chi-square and *t* tests were applied, as well as, multiple regression (logistic regression), which obtained relative risk (RR) and confidence interval. Variables were included in logistic regression model when they exhibited statistical significance ($p < 0.05$). The level of statistical significance was $p < 0.05$.

RESULTS:

In our NICU 446 preterm infants were born during the study period, 133 (29.8%) died during hospital stay and 78 met the exclusion criteria (24.9%). A total of 235 very low birth weight preterm infants were eligible for follow-up program. Of these, 23 (9.4%) were lost because they didn't have some criterion to define MS. We had 212 (90.6%) very low birth weight infants at two years corrected age analyzed, with birth weight 1.170 ± 232 grams and gestational age 30 ± 2 weeks; 48.9% of them were small for gestational age (SGA). The overall prevalence of metabolic syndrome according to Cook *et al.* criteria was 15.1% (32 children); 51 (24.1%) and 80 (37.7%) children had two criteria and one criterion to define MS, respectively. Only 49 (23.1%) didn't show any of the items proposed to define MS.

The most frequent abnormality in metabolic syndrome features in all subjects was the presence of hypertension (57.5%), followed by low HDL and high triglycerides levels, in 29.2% and 22.6%. Abdominal obesity occurred in 18.8% and only 3.7% had hyperglycemia.

The characteristics of very low birth weight preterm infants associated to Metabolic Syndrome are presented in tables 1 and 2; children of mothers who had urinary tract infection or clinical chorioamnionitis and presence of overweight / obesity at 2 years corrected age showed a higher prevalence of MS in univariate analyses. Growth data at two years corrected age are in Table 2. There were no differences between both groups, with presence or not of MS, in respect to feeding at six months CA, weight and height at two years corrected age, as well as occurrence of catch-up (months of life).

The presence of overweight or obesity at two years corrected age was an independent risk factor for Metabolic Syndrome, increasing 2.75 fold the occurrence of MS in very low birth weight preterm infants (table 3).

Table 1: Perinatal characteristics of very low birth weight infants with and without Metabolic Syndrome

	Presence of MS (32)	Absence of MS (180)	P value
Birth weight (grams)*	1.181 ± 238	1.172 ± 233	0.83
Gestational age (weeks)*	29 ± 2	30 ± 2	0.1
Maternal gestational diabetes	1 (3.1%)	5 (2.7%)	1.0
Maternal chronic hypertension	2 (6.2%)	18 (10%)	0.55
Maternal pre-eclampsia	11 (34.3%)	83 (46.1%)	0.25
Chorioamnionitis / maternal UTI	11 (34.3%)	31 (17.2%)	0.032
SGA	12 (37.5%)	87 (48.3%)	0.33
Broncopulmonar dysplasia	4 (12.5%)	23 (12.7%)	1
AA 24 after birth	17 (53.1%)	126 (70%)	0.094
Early-onset sepsis	2 (6.2%)	10 (5.5%)	0.87
Late-onset sepsis	8 (25%)	59 (32.7%)	0.38
Periventricular hemorrhage	3 (9.3%)	29 (16.1%)	0.72

Periventricular leukomalacia	9 (28.1%)	29 (16.1%)	0.13
Patent ductus arteriosus	5 (15.6%)	27 (15%)	1.0
Necrotizing enterocolitis	3 (9.3%)	7 (3.8%)	0.36
SNAPPE II**	7 (0-19.7)	12 (0-21.5)	0.31
Mechanical ventilation (days)**	2 (0-8)	1 (0-6)	0.51
Family income**	900 (625-1.475)	800 (500-1.300)	0.42
Maternal education*	7.8 ±3.1	8.4 ±3	0.33

Data are expressed as mean ± SD* or median (p25-p75)**, T test or Mann-Whitney test ,Chi-square test.

Table 2: Metabolic Syndrome and follow-up of Very Low Birth Weight Preterm at two years corrected age (CA)

	Presence of MS (n=32)	Absence of MS (n=180)	P value
Breastmilk at 6 months CA	4 (12.5%)	27 (15%)	0.63
Formula-fed at 6 months CA	16 (50%)	72 (40%)	0.39
Weight Catch up** (months)	0.6 (0.2-1.9)	0.9 (0.2-2.9)	0.26
Weight at 2 years CA* (grams)	11.850 (±2.411)	11.190 (±1.502)	0.14
Length at 2 years CA* (cm)	84.9 (± 0.7)	84.4 (±0.2)	0.50
Overweight / obesity at 2 years CA	12 (37.5%)	29 (16.1%)	0.005

Chi square/* T test/**Mann-Whitney test

Table 3: Independent factors associated with the early presence of Metabolic Syndrome in very low birth weight infants

Factors	OR	95% CI	P value
Maternal Chorioamnionitis or urinary tract infection	2.11	(0.90;4.97)	0.85
Overweight/obesity at 2 years CA	2.75	(1.19;6.36)	0.018

Logistic Regression

DISCUSSION

The term "pediatric metabolic syndrome" includes a cluster of cardiovascular risk factors such as insulin resistance, dyslipidemia (including increased triglycerides and decreased HDL cholesterol), hypertension, and obesity in children (1-3). No studies on this syndrome have been performed in very low birth weight preterm infants. In the present study Metabolic Syndrome was observed in early childhood of preterm infants. We had a high prevalence of Metabolic Syndrome (15.1%), four times higher than that in another study conducted with children aged from 6 to 16 in Brazil, where the prevalence of MS was only 3.6% (22); and among American adolescents where it was 4.2% (23).

A uniform and consistent definition of MS in childhood should be used in pediatric research. In this study, the criteria proposed by Cook *et al.*, and those of the U.S. National Cholesterol Education Program (NCEP) were used, besides the glucose levels recommended by the American Diabetes Association (20,21). As they can easily be applied in general, they are reproducible in population-based studies; yet, they do not include

insulin resistance, a detectable abnormality in low weight individuals, which was not studied. Otherwise the MS prevalence would have been even higher (24).

All known complications of prematurity should be identified relatively early in life, so that a treatment would reduce chances of later diseases (4). Maternal urinary tract infection or clinical chorioamnionitis showed a higher MS prevalence at two years CA in univariate analysis. It caused an increase in cortisol level which programmed MS due to an alteration of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy or immediate postnatal period (25). Intrauterine dexamethasone provokes a higher concentration of glucocorticoid receptors in both liver and visceral adipose tissues, increasing gluconeogenesis and insulin resistance. Hence, it reduces the expression of glucocorticoid receptors in the hippocampus, therefore causing a decrease in the negative “feedback” that controls ACTH secretion, and, also in the inhibitory effect at the anterior pituitary gland, thereby leading to hypercortisolism in both basal and stress conditions (26, 27).

Presence of overweight/obesity at two years CA was independently associated with MS. Its high prevalence in this situation is explained by the fact that insulin resistance seems to be the pathophysiological basis for the MS. Glucose intolerance and insulin resistance are predominantly common in obese children and adolescents (28). A previous Brazilian study in full term infants has shown an MS prevalence of 0.3% for eutrophic, 10.7% for overweight and 34.5% in obese children (22). Those findings meet the NHANES study's, where overweight adolescents present an MS prevalence of 14.5% and eutrophic individuals a 0.9% (29). MS prevalence in children aged between 4 to 20 increases from 39% to 50% in moderately to severely obese individuals, respectively (30).

Increased insulin resistance in 24-32 week preterm infants aged 5 to 10 (4) and higher blood pressure in young adulthood without differences between SGA and AGA have previously been described (31). According to these studies, we did not find any differences between SGA and AGA and MS prevalence. Children born SGA and preterm infants suffer similar insults. The difference is that, while in those born SGA, they occur in the uterus; in preterm they are associated with an adverse extra-uterine environment. Therefore, they cause growth restriction in a critical period, which results in adverse metabolic outcomes (4, 32).

Several studies have shown an association between low birth weight and catch-up with an adverse effect on the metabolic profile (33-35). Our studied children regained their growth potential earlier (less than one month corrected age) than most observed children who regained weight at 6 months to 2 years corrected age (32, 36). The occurrence of early catch-up partially explains the high MS prevalence in our population.

Our study meets the results of previous studies concerning the high hypertension prevalence in preterm infants: 13.5% of hypertension at 16 years in children who were born weighing 600-1.250 grams and 4.2% in full-term peers (12). Hack *et al.* have identified higher blood pressure levels in very low birth weight young adults than adults controls (13). These findings support postnatal experiences related to preterm birth, including diseases and/or therapies, nutrition and stress in the risk of hypertension in adulthood (37, 38). A positive point of our study was the early detection and evaluation of hypertension leading to early diagnosis.

The assessment of data regarding diet and family history, important factors related to metabolic profile, was not possibly due to unreliable records. Yet, the sample is homogeneous for these factors. All medical caregivers received the same dietary orientation, timing of provision of complementary foods and nutritional follow up.

Even though the association of MS, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus is known, its real role is controversial. It should be better understood whether MS is more significant to a bad prognosis than its individual components. In a cohort of men with long follow-up, MS did not predict cardiovascular mortality better than the sum of its individual components (39). In the present study, 76.9% of children had alterations in at least one of the evaluated components.

It is possible to establish a reliable diagnosis of metabolic syndrome in very low birth weight preterm infants at two years corrected age, where the prevalence is already high. By releasing cortisol, the peripartum maternal infection would program MS, therefore explaining the higher MS prevalence in preterm infants. However, it was not independently associated. On the other hand, the presence of overweight and obesity at two years corrected age are important warning signs independently associated with the early presence of MS. Hence, early MS diagnosis in high risk population is essential to minimize future consequences.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thank Vania Naomi Hirakata for assistance with the statistical analysis and Isaura Riedl for English revision. FIPE/HCPA: financial support.

References Cited:

- 1) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288:2709-16.
- 2) Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287:356-9.
- 3) Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005; 28:2745-9.
- 4) Hofman PL, Regan F, Jefferies CA, Cutfield WS. Prematurity and programming: are there later metabolic sequelae? *Metab Syndr Relat Disord.* 2006; 4:101-12.
- 5) Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ.* 1996;312:406-10.
- 6) Silveira VMF, Horta BL. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis. *J. public health.* 2008; 42:10-18.
- 7) Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, *et al.* Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia.* 2010; 53:907-13.
- 8) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004; 351:2179-86.

- 9) Mitanchez-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2004;113:537-41.
- 10) Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:1267-72.
- 11) Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res*. 2005;57:211-5.
- 12) Vohr BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment LR. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatr*. 2010; 99:1812-8.
- 13) Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults. *Pediatr Res*. 2005; 58:677-84.
- 14) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics*. 2008;122:313-21.
- 15) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:163-8.
- 16) Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991; 18:361-81.

- 17) Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)*. 2008; 84:211-216.
- 18) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-76.
- 19) Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:439-44.
- 20) Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157:821-7.
- 21) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 29:43-8.
- 22) Seki M, Matsuo T, Carrilho AJ. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr*. 2009; 12:947-52.
- 23) Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*. 2007; 333:362-71.
- 24) Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in

short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol.* 2005; 62:44-50.

25) Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbrière R, Grino M. Perinatal Programming of Central Obesity and the Metabolic Syndrome: Role of Glucocorticoids Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2006; 4:129-137.

26) Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:49-62.

27) Theogaraj E, John CD, Christian HC, Morris JF, Smith SF, Buckingham JC. Perinatal glucocorticoid treatment produces molecular, functional, and morphological changes in the anterior pituitary gland of the adult male rat. *Endocrinology.* 2005;146:4804-13.

28) Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LAJ. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83:204-8.

29) Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:276-86.

30) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362-74.

31) Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics.* 2008; 122:313-21.

- 32) Niklasson A, Engstrom E, Hard AL, Wikland KA, Hellstrom A. Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res.* 2003; 54:899-90.
- 33) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ.* 2001; 322:949-53.
- 34) Ekelund U, Ong KK, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, *et al.* Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:98-103.
- 35) Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, *et al.* Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 2007; 115:213-20.
- 36) Jordan IM, Robert A, Francart J, Sann L, Putet G. Growth in extremely low birth weight infants up to three years. *Biol Neonate.* 2005;88:57-65.
- 37) Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics.* 2003; 111:252-7.
- 38) Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet.* 2000; 355:2135-6.
- 39) Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, *et al.* Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care.* 2006; 29:1673-4.

10- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome Metabólica já se encontra presente tão precocemente quanto aos dois anos de idade corrigida em crianças nascidas prematuras com muito baixo peso. Entre as crianças que não fecharam o diagnóstico para SM, a grande maioria apresentou alteração de pelo menos um dos itens, o que também pode ser prejudicial a longo prazo.

A presença de sobrepeso ou obesidade aos dois anos de idade corrigida são sinais de alerta significativos e independentemente associados com a presença precoce de SM.

Infelizmente ainda não existe um consenso na literatura sobre o critério diagnóstico de SM mais adequado em pediatria. Porém, o critério tem que ser definido o quanto antes para que esta síndrome seja investigada de rotina, principalmente em populações de alto risco (como os pré-termos de muito baixo peso) e assim, com seu diagnóstico precoce, as medidas necessárias para minimizar consequências futuras serão tomadas.

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O presente estudo busca identificar a presença de um conjunto de fatores que configuram a Síndrome Metabólica. Esta síndrome é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes, doenças do coração e vasos sanguíneos. Para avaliar a presença da Síndrome Metabólica, deverá ser realizada a medida da pressão arterial, da circunferência abdominal e coleta de exames de sangue: colesterol HDL, triglicerídeos e glicose. O diagnóstico de Síndrome Metabólica será feito se 3 ou mais desses itens estiverem alterados.

É importante que seja feito logo o diagnóstico, pois adotando medidas simples como mudanças no estilo de vida já diminui a chance de apresentar as doenças citadas anteriormente. Caso não haja melhora com estas medidas, um encaminhamento ao endocrinologista será realizado e, algumas vezes, medicações são indicadas.

O conhecimento da presença da síndrome metabólica é importante, por isso convido seu filho para participar da pesquisa. Este termo será feito em duas vias, sendo uma do responsável.

Eu, _____, responsável por _____, fui informado dos objetivos do estudo e sua justificativa, de forma detalhada e precisa. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual meu filho ou tutelado está envolvido e os desconfortos ou possíveis riscos, tanto quanto os benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento e terei plena liberdade de retirar meu filho da pesquisa se acreditar necessário.

Caso não concorde em participar do estudo, não haverá prejuízo na assistência da criança.

Declaro, portanto, que autorizo a inclusão de meu filho ou tutelado na pesquisa realizada pela Dra. Rita de Cássia Silveira (3359-8749 ou 98667912) e Dra. Luciana Alonzo Heidemann (3359-8204 ou 84049481). Caso desejar, o Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA também poderá dar mais informações a cerca de sua participação neste projeto de pesquisa (3359-8304).

Assinatura do Responsável _____ Data: ____/____/____

ANEXO 2 – PROTOCOLO**1. IDENTIFICAÇÃO**

Nome: _____

Prontuário: _____ Sexo (1)M (2)F

2. MÃE:

DM (1)sim (2)não HAS (1)sim (2)não PEG (1)sim (2)não

ITU / Inf. Ovular: (1)sim (2)não Escolaridade: _____ Renda: _____

3. RN:

Peso de nascimento: _____ IG: _____ FIG: (1)sim (2)não

AA (1)sim (2)não Sepses precoce (1)sim (2)não Sepses tardia (1)sim (2)não

HPIV (1)sim (2)não LPV (1)sim (2)não PCA (1)sim (2)não ECN (1)sim (2)não

SNAPPE II: _____ Tempo VM: _____ DBP (1)sim (2)não

4. Seguimento:

Alimentação 6m IC: LM (1) sim (2) não Fórmula(1)sim (2)não LV (1)sim (2)não

Catch-up: _____ meses I Corrigida Peso 2a: _____ Comprimento 2a: _____

Sobrepeso (1)sim (2)não Obesidade (1)sim (2)não

5. EXAMES LABORATORIAIS:

HDL: _____ Triglicérides: _____ Glicemia jejum: _____

6. Pressão arterial: _____ Percentil: _____

7. CA: _____ Percentil: _____

8. **SÍNDROME METABÓLICA:** (1)SIM (2)NÃO

ANEXO 3 - PRIMEIRA CONSULTA AMBULATORIAL

**RECÉM -NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO:
AMBULATORIO DE PREMATUROS HCPA**

**PRIMEIRA CONSULTA
-PEN**

Endereço:

Telefones:

1. IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____
SEXO : (1) masculino (2) feminino **DN :** ___/___/___

Nome da mãe /pai : _____
PRONT.: _____
DATA ALTA: ___/___/___

2. DADOS MATERNO:

Idade materna: ___ anos **Nº gestações:** _____ **Prematuros anteriores:** (1) sim (2) não
Nº consultas: _____ **STORCH:** (1) alterado (2) normal (9) ignorado
Pré-eclâmpsia : (1) sim (2) não **DMG/DM :** (1) sim (2) não **ITU/Inf. ovular :** (1) sim (2) não
HAC : (1) sim (2) não **BR:** (1) ≥18h (2) < 18h **LA :** (1) alterado (2) claro/normal (9) ignorado
Corticóide : (1) sim (2) não **Cultura de estrepto B:** (1) positiva (2) negativa (8) não fez

3. DADOS DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR:

Tempo de internação : ___ dias **IGO:** ___ sem **Eco com** ___ sem **IG final :** ___ sem
PN: _____ g **Comp :** _____ cm **PC:** _____ cm **IGP (Ballard, sem):** ___ sem
Classif. IG/P : (1) AIG (2) PIG **Percentil <3 :** (1) não -eutrófico (2) sim -desnutrido
Tip o de parto: (1) vaginal (2) cesariana **Indicação:** _____
Surfactante : (1) profilático (2) terap êutico (3) prof ilático e terap êutico (8) não usou surfã ctante
Apgar 1º : _____ **Apgar 5º:** _____ **SNAP PE II:** _____
Suporte ventilatório/oxigenioterapia:
Tempo de VM : _____ dias **TCPAPn :** _____ dias **Oxigenioterapia :** _____ dias
Suporte nutricional:
NPP AA nas 24h d v: (1) sim (2) não **Tempo de N PT:** _____ dias
Início da n utrição enteral : _____ dv **Enteral plena (120 kcal/kg/d) :** _____ dv
Peso mínimo : _____ g **Peso mínimo:** _____ dv **Recuper. PN :** _____ dv
Morbidades n a internação:
DMH : (1) sim (2) não
Sepse precoce : (1) sim - dx clínico (2) sim - HMC positiva **Germe:** _____ (8) não teve sepse precoce
Sepse hospitalar : (1) sim - dx clínico (2) sim - HMC positiva **Germe:** _____ (8) não teve sepse tard ia
Meningite neonatal : (1) sim (2) não **Germe:** _____
ECN : (1) sim (2) não **Necessidade de intervenção cirúrgica :** (1) sim (2) não
Convulsões neonatais : (1) sim (2) não
HPIV : (0) não teve (1) grau I (2) grau II (3) gra u III (4) grau IV (8) não fez eco cerebral
LPV : (1) sim (2) não (8) não fez eco **DBP:** (1) sim (2) não
Osteopenia (nível + alto de FA): _____ **Tratamento :** (1) sim (2) não (3) não teve
PCA : (1) dx ecoca rdio (2) dx clínico (8) não teve PCA
Indometacina : (1) profilática (2) tratamento (8) não usou **Transfusão de CHAD:** (1) sim (2) não
Apnéias : (1) trat. c/ xantinas (8) não teve apnéias **Suspensio tratam ento com :** _____ dv (___ IG corrig)

4. DADOS DA ALTA HOSPITALAR:

ROP : (0) sem ROP (1)ROP 1 (2) ROP 2 (3) ROP 3 (4) ROP 4 (5) ROP 5 (8) não fez avaliação
OEA : (1) alterado unilateral (2) alterado bilateral (3) normal (8) não fez OEA
Exame neurológico : (1) alterado (2) normal (8) não realizado
Peso : _____ g **Comp :** _____ cm **PC:** _____ cm **PT:** _____ cm **PB:** _____ cm
Imunizações: (1) somente hep B (2) atraso (3) em dia
Alimentação : (1) SM exclusivo (2) Aleitamento misto (3) Fórmula exclusiva
Teste do p ezinho: (1) normal (2) alterado (8) não foi feito

5. DADOS SÓCIO -ECONÔMICOS :

Renda familiar: _____,00/___ SM **Escolaridade do cuidador principal:** _____ anos (parentesco: _____)
Tabagismo : (1) sim (2) não **Drogas :** (1) sim (2) não **Álcool :** (1) sim (2) não

ANEXO 4**AMBULATÓRIO DE PREMATUROS HCPA –PEN**

Nome: _____ Data: ___/___/_____

Idade cronológica: _____ Idade corrigida: _____

Intercorrências desde última consulta:

Nº de reinternações: _____ Período: _____ Motivo: _____

Internação em UTI: (1) sim (2) não Necessidade de VM: (1) sim (2) não

Infecção por VSR: (1) sim (2) não Crises convulsivas: (1) sim (2) não Sibilos: (1) sim (2) não

Uso de medicações: _____

Alimentação: (1) LM exclusivo (2) LM+fórmula (3) fórmula (4) Leite e frutas (5) +sopas

Imunizações: (1) atraso, mas agendado (2) atraso (3) em dia

DNPM: Denver

Pessoal/social: (1) atraso (2) normal para IC (3) normal para idade cronológica

Motor fino: (1) atraso (2) normal para IC (3) normal para idade cronológica

Linguagem: (1) atraso (2) normal para IC (3) normal para idade cronológica

Motor grosseiro: (1) atraso (2) normal para IC (3) normal para idade cronológica

Bayley: 1,4,8,12,18,24 meses MDI : _____ PDI: _____

Exame físico:

Peso _____g C _____cm PC _____cm PT _____cm PB _____cm

CA _____cm TA _____ mmHg

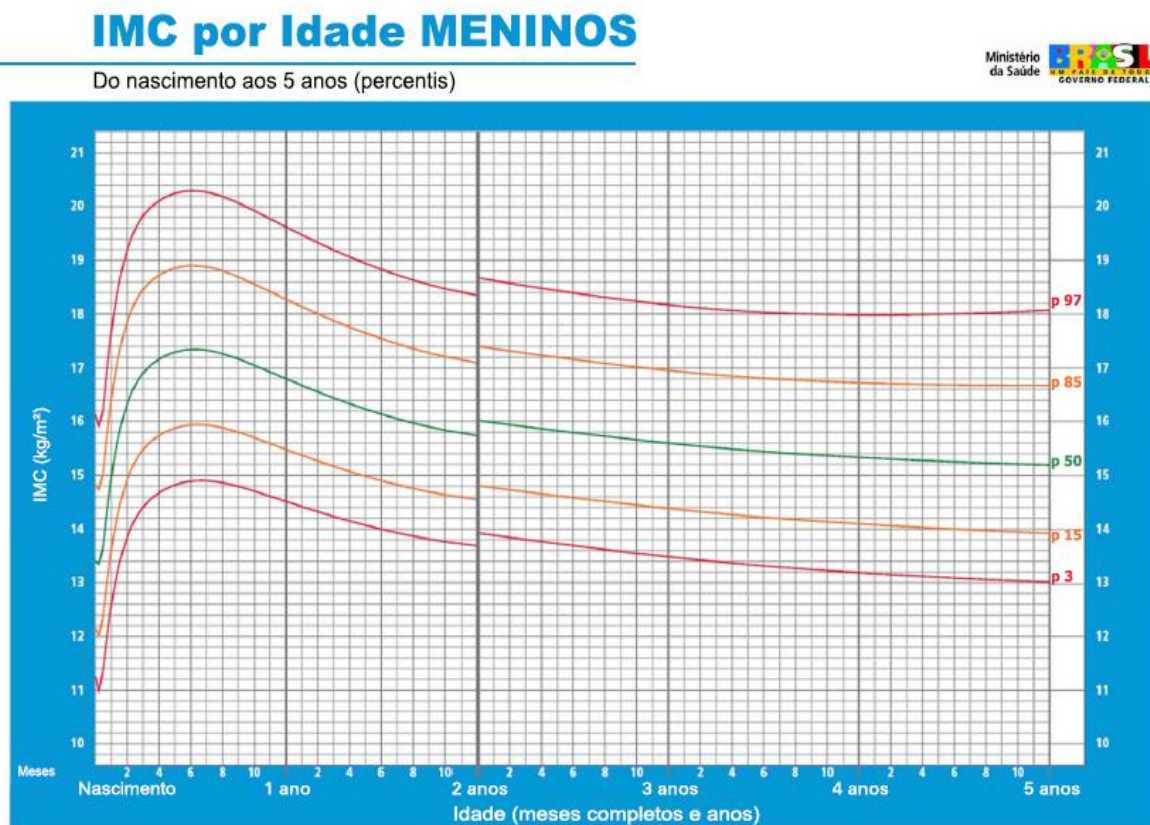
Oftalmologia:

Fonoaudiologia:

Neurologia:

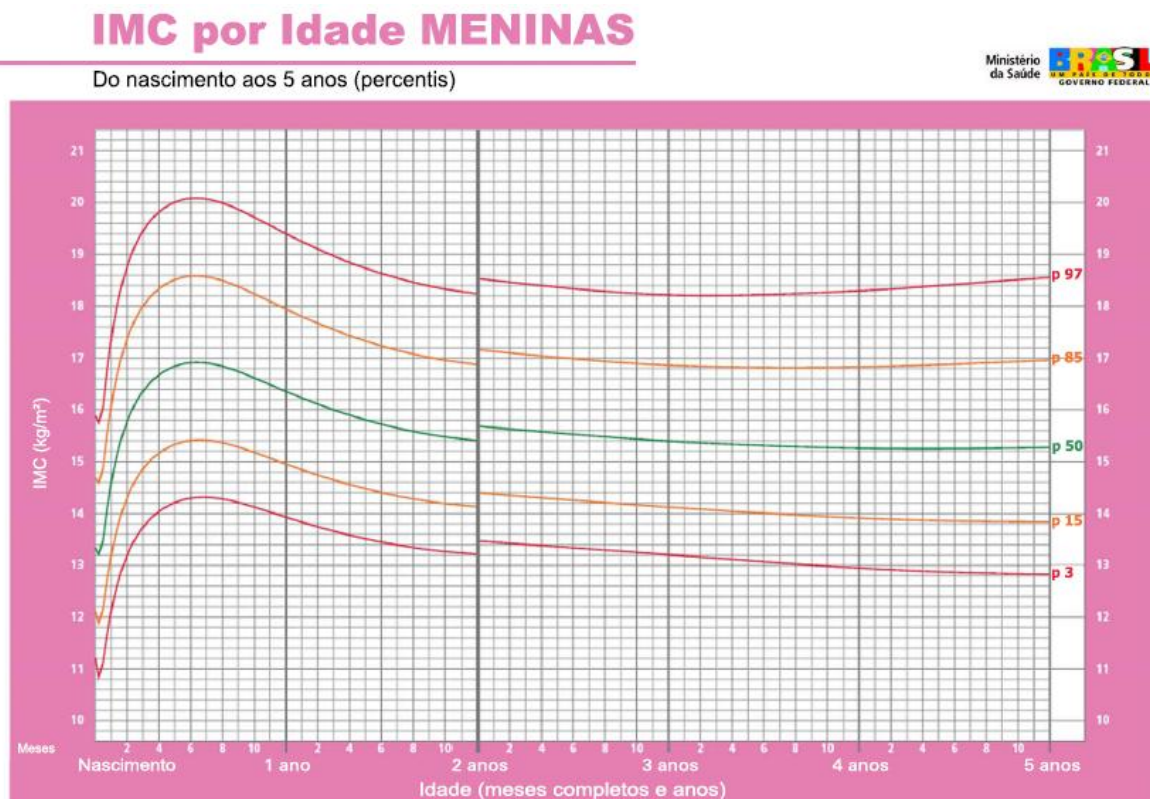
Conduta:

Figura 3. Índice de Massa Corporal (IMC) em meninos.



Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

Figura 4. Índice de Massa Corporal (IMC) em meninas.



Fonte: WHO Child Growth Standards, 2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>)

Figura 5. Percentil da Circunferência Abdominal de acordo com sexo e idade (Fernández *et al.*, 2004).

	MENINOS					MENINAS				
	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

Figura 6. Níveis de TA em meninos de acordo com idade e percentil de altura
(National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004).

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39		
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54		
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58		
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66		
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44		
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59		
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63		
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71		
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48		
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63		
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52		
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67		
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71		
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79		
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55		
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70		
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74		
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57		
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72		
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84		
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59		
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74		
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78		
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61		
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	73	74	75	75	76		
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80		
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62		
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77		
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81		
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89		
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63		
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78		
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90		
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63		
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78		
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82		
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90		
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64		
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	76	77	78	79	79		
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83		
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91		
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64		
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79		
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83		
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91		
14	50th	106	107	109	111	112	114	115	60	61	62	63	64	65	65		
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80		
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84		
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92		
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66		
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81		
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85		
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93		
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	64	65	66	67	67	67		
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82		
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87		
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94		
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70		
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84		
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89		
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97		

Figura 7. Níveis de TA em meninas de acordo com idade e percentil de altura.
 (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004).

Age, y	BP Percentile	SBP, mm Hg								DBP, mm Hg							
		Percentile of Height								Percentile of Height							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42		
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56		
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60		
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67		
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47		
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61		
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65		
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72		
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51		
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65		
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69		
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76		
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54		
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68		
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72		
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79		
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56		
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70		
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74		
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81		
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58		
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72		
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76		
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83		
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59		
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73		
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77		
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84		
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60		
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	72	72	73	74	74		
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78		
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86		
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61		
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75		
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79		
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87		
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62		
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76		
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80		
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88		
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63		
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77		
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81		
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89		
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64		
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78		
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82		
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90		
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65		
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79		
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83		
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91		
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66		
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80		
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84		
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92		
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67		
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81		
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85		
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93		
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68		
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82		
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86		
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93		
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68		
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82		
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86		
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93		