

Vera Maria Freitas da Silveira¹Bernardo Lessa Horta^{II}

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

Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis

RESUMO

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

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

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

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

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

¹ Programa de Pós graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Pelotas, RS, Brasil

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

Correspondência | Correspondence:

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MÉTODOS

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

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

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

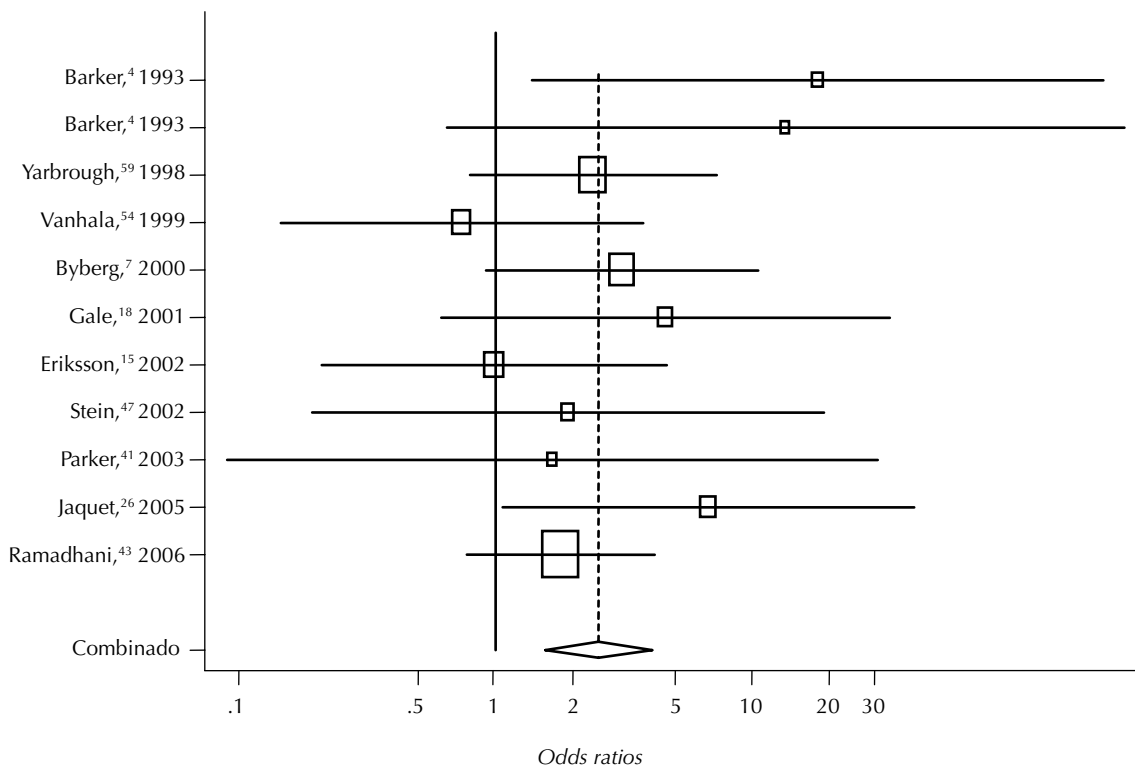


Figura 1. Razões de odds para síndrome metabólica em indivíduos com baixo peso ao nascer em comparação com aqueles de peso normal.

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

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

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

RESULTADOS

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

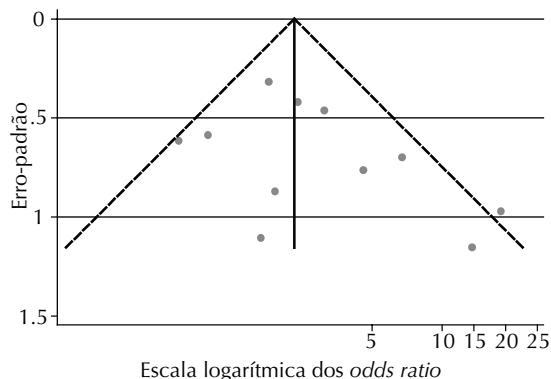


Figura 2. Gráfico de funil dos estudos sobre peso ao nascer e síndrome metabólica.

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

Autor, ano da publicação, país do estudo	Desenho	Ano de nascimento	Idade (anos)	Sexo	N (Perdas %)	Fonte peso ao nascer	Definição de síndrome metabólica	Peso ao nascer (kg)	Confusão	Controle mediador atual	Prevalência de SM (%)	OR bruto (IC 95%)	OR ajustado* (IC 95%)
Barker ⁴ 1993, Inglaterra	Coorte	1920-1930	64	M	407 (64,8)	Parteira	IG ou DM e PAS 160 ou tratamento hipertensão e TG \geq mediana 1,4 mmol)	$\leq 2,5 > 4,31$	Fumo, álcool, classe social ao nascer e atual	IMC atual	BPN 6/20(30) PAN 2/32(6)	-	18,00 (2,6; 118,0)
Barker ⁴ 1993, Inglaterra	Coorte	1935-1943	50	M/F	266 (47,1)	Parteira	PAS 150, demais igual à anterior	$\leq 2,5 > 3,41$	Os mesmos	IMC e sexo	2,5 4/30 (13) >3,41 1/82 (1)	-	13,50 (1,40; 129,0)
Yarbrough ³⁹ 1998, EUA	Coorte	1917	67	F	303 (80,1)	53% recortatório materno, 47% outro registro**	PAS ≥ 160 ou PAD ≥ 90 ou diagnóstico/tratamento anterior e TG $\geq 2,3$ mmol ou HDL-C $\leq 1,4$ mmol e IG ou uso medicação ou diagnóstico médico DM	Ti: 1,12-3,06 TS: 3,6-5,85	Ajustou cada componente p/idade	-	Ti: 11/92 (12) TS: 4/99 (4,3)	-	2,41 (1,06; 5,51)
Vanhala ⁵⁴ 1999, Finlândia	Coorte	1947, 1952, 1957	41	M/F	428 (57,5)	Outro registro**	PA ≥ 140 ou ≥ 90 ou tto.e TG $\geq 1,7$ mmol/L ou HDL-C $< 1,0$ mmol/L $< 1,2$ M e RI(metabolismo anormal glicose ou hiperinsulinemia ≥ 13 mU/l)	$< 3,3$ homens/ $< 3,05$ mulheres $> 3,9$ homens/ $> 3,7$ mulheres	Idade, sexo	IMC	Baixo peso 6/108 (5,6) Alto peso 8/109 (7,3)	-	0,74 (0,22; 2,47)
Byberg ⁷ 2000, Suécia	Coorte	1922	70	M	734 (61,4)	Registro hospitalar	PAS ≥ 154 ou tto e índice sensibilidade à insulina $< 3,65$ mg/min ou IG/DM e TG $\geq 1,57$ mmol/l ou tto ou HDL $< 1,1$ e PAI1 $> 19,2$ U/ml	$< 3,25 > 4,25$	Idade	IMC	Ti: 35/174 (20,1) TS: 7/68 (10,3)	2,17 (0,93; 5,26)	3,12 (1,25; 7,69)
Gale ¹⁰ 2001, Inglaterra	Coorte	1924	72	M/F	143 (93,6)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	-	4,50 (1,02; 19,80)	4,60 (1,02; 20,40)
Eriksson ¹⁵ 2002, Finlândia	Coorte	1924-1933	70	M/F	474 (93,3)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	107/464 (23)	-	0,99 (0,3; 3,30)
Stein ¹⁷ 2002, Guatemala	Corte	1973	24	M/F	385 (49,5)	Outro registro**	NCEP-ATP III	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	Baixo peso 2/28(7,1) Alto peso 5/99 (5)	1,46 (0,30; 7,09)	1,92 (0,35; 10,60)
Parke ¹¹ 2003, Inglaterra	Coorte	1947	50	M/F	358 (68,6)	Outro registro**	NCEP-ATPIII	$\leq 2,5 > 4,31$	Socioeconômicos	-	41c/SM/358 (11,5)	1,19 (0,14; 9,98)	1,67 (0,19; 14,00)
Jaquet ²⁶ 2005, França	Caso-controle	1971-1985	22	M/F	1620 (65,2)	Registro hospitalar	NCEP-ATP III	PIC (<percentil 10), AIG (entre % 25 e 75)	Sexo, idade, fumo, ACO, história familiar DCV, DM e dislipidemia	IMC	PIG 17/734 (2,3) AIG 3/886 (0,3)	1,80 (1,00; 3,50)	6,76 (1,93; 30,02)
Ramadhani ⁴³ 2006, Holanda	Coorte	1970-1973	28	M/F	749 (82,2)	Outro registro**	NCEP-ATP III	Ti: 1,25 - 3,20 TS: 3,65 - 5,50	Sexo, história familiar DCV, educação atual	-	Ti: 11,6 TS: 7,1	-	1,80 (1,00; 0,50)

BPN: baixo peso ao nascer PAN: peso adequado ao nascer; IMC: índice de massa corporal (peso kg/ altura metros²); PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; ACO: anticoncepcional oral; DCV: doença cardiovascular; PAS/PAD: pressão arterial sistólica/ diastólica; TG: triglicérides; HDL-C: Colesterol HDL; IG: intolerância a glicose; PAI1: peptídeo inibidor do plasminogênio 1; RI: resistência insulínica; NCEP-ATP III: National Cholesterol Experts Pannel III; tto: tratamento; Ti: tercil inferior; TS: tercil superior; DM: diabetes

* Ajustado para fatores socioeconômicos

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

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

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

BPN: baixo peso ao nascer

Nbpn: não baixo peso ao nascer

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

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

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

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

DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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