

ANIETTE RENOM ESPIÑEIRA

Polimorfismos no gene *IGF1*: associação com o tamanho ao nascimento, crescimento pós-natal e risco cardiovascular em adultos jovens

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Opção: Investigação em Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

Ribeirão Preto – São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Preparada pela Biblioteca do Serviço de Biblioteca e Documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo

Espiñeira, AR.

Polimorfismos no gene *IGF1*: associação com o tamanho ao nascimento, crescimento pós-natal e risco cardiometabólico em indivíduos jovens / Aniette Renom Espiñeira; Orientador Sonir Roberto Rauber Antonini. – Ribeirão Preto, 2009.

161 f.: il. 30cm.

Tese (Doutorado)—Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Puericultura e Pediatria. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

1. Programação fetal. 2. Polimorfismos do *IGF1*. 3. Indivíduos pequenos para a idade gestacional. 4. Indivíduos grandes para a idade gestacional. 5. Risco cardiometabólico. I. Título. II. Antonini, Sonir Roberto.

Nome: Espiñeira, Renom Aniette

Título: Polimorfismos no gene *IGF1*: associação com o tamanho ao nascimento, crescimento pós-natal e risco cardiometabólico em indivíduos jovens / Aniette Renom Espiñeira; Orientador Sonir Roberto Rauber Antonini. – Ribeirão Preto, 2009.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas
Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Opção: Investigação em Pediatria

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

O presente trabalho foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo: Processo 06/50570-4 (Bolsa de Doutorado Direto) e processo 07/58105-1 (Auxílio Regular).

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais, Dra. Lupe e Dr. Renom,
médicos exemplares, por plantar dentro de
mim, esta paixão inesgotável pela Medicina.**

AGRADECIMENTOS

O término de qualquer etapa de trabalho árduo gera necessariamente vários momentos de reflexão, longos minutos nos quais, as alegrias e tristezas dos últimos anos relampejam na nossa mente uma e outra vez. Pensamos no processo de crescimento, de construção, nos sucessos, nas adversidades, nos sonhos tão sonhados, e pensamos, sobretudo, naquelas pessoas que nos acompanharam e fizeram possível a dura caminhada. Deixo então a minha gratidão eterna:

A minha família, em especial a minha mãe Guadalupe, pelo legado da busca incessante do conhecimento que é o bem maior e pelo seu amor infinito a toda prova. A meu esposo Keller, pelo incentivo constante, pela companhia incondicional, mesmo nos momentos difíceis. As minhas amadas filhas Amanda e Lorena porque, desde a sua pequena dimensão de dois aninhos, me dão lições diárias de esperança e otimismo; seus rostos são o retrato das cores da vida. As minhas primas Imandra e Omitza, aos meus tios Isabel e Pericles, por entenderem a minha escolha de vida, por permanecerem tão presentes mesmo estando a quilômetros de distância.

A meu orientador e amigo Professor Dr. Sonir Antonini, pela entrega com prazer à docência e à pesquisa, pela preocupação constante com a minha formação profissional e geral. Obrigada, pela confiança nas minhas possibilidades, desde o primeiro instante. Obrigada, não só pelas lições de Medicina, em particular Endocrinologia, mas também e, sobretudo, pelas lições de caráter, de perseverança e garra.

Aos professores Dr. Marco Antônio Barbieri e Heloísa Bettiol, pelo privilégio de trabalhar com esse tesouro de valor imensurável que é a coorte de 1978/1979. Pela dedicação ao Programa de Pós-graduação em “Saúde da Criança e do Adolescente”, pela confiança depositada em mim desde o início, quando foi sugerido o meu ingresso no programa de Doutorado Direto. Espero não tê-los decepcionado.

Aos Professores Dr. Ayrton Custódio Moreira e Dra. Margaret de Castro, pelas intervenções oportunas no processo de aprendizado, pelo exemplo de dedicação incondicional à Universidade e à construção do conhecimento. Em especial ao Dr. Ayrton, pela preocupação constante com o entendimento da

fisiologia endócrina e das metodologias de dosagens hormonais, e à Dra. Margaret, por fomentar em todos os pós-graduandos o interesse pelo estudo da genética e da biologia molecular aplicada.

A meu amigo Dr. Fábio Luiz Fernandes-Rosa, pela ajuda constante e generosa desde a elaboração do projeto, os ensaios de laboratório, as disciplinas comuns, a participação em congressos até as dificuldades na gravidez, por tudo que vivemos juntos. Obrigada pela sincera confiança, por segurar a minha mão e caminharmos juntos.

Aos meus amigos, colegas de pós-graduação, Carol, Natália, Fernando, Wendy, Letícia, Estefânia, Marcelo e Roberta, pelo estímulo diário, por me lembrarem a cada dia da beleza do ser humano, por não medirem esforços na nobre tarefa do trabalho em equipe, por estarem presentes nos difíceis momentos da chegada da Amanda e Lorena. Em especial a Wendy e a Letícia, pela ajuda no trabalho crucial na bancada do Laboratório e por agüentar as minhas repetidas frustrações e desesperos quando as coisas não davam certo.

Ao estatístico e amigo Roberto Molina de Souza, sem o qual não teria sido possível a realização deste trabalho. Obrigada pela generosidade em aceitar a colaboração nas extensas análises estatísticas, pela paciência e tolerância com as nossas limitações.

Aos meus amigos Néubia, Flávia, Fátima, Mari, Gui, Mariana, Cadu e Drê pelas possibilidades únicas que a vida nos dá de escolher alguns irmãos, pela ajuda com Amanda e Lorena, pelo entusiasmo com que sempre me apoiaram.

À Dra. Paula Elias, pela serenidade, pela palavra oportuna, sempre prestes a ajudar de forma incondicional, por ser inspiração pessoal da força e talento da mulher.

Ao Professor Dr. Carlos Eduardo Martinelli Jr., por me receber no Serviço de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto de braços sempre

abertos, pela colaboração nas disciplinas, por facilitar-me, sempre que possível, oportunidades de crescimento pessoal.

À Professora Dra. Lucila Elias, sempre atenta para qualquer colaboração, obrigada pelo incentivo e a palavra de estímulo.

À Biologista Sandra do Laboratório de Biologia Molecular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e à Emília, do Laboratório de Investigações Médicas 42 (LIM-42) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela ajuda nas análises de *Genescan / Genotyper*.

Aos Biologistas Adriana, Mara, Zé Roberto e Sebastião, pela ajuda nas dosagens de IGF-I, pela atitude profissional e solidária com que recebem a todos no Laboratório de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Aos colegas do Laboratório de Biologia Molecular e Citogenética do Departamento de Pediatria, em especial a Rosane, pela colaboração no cuidado das amostras da Coorte 1978/1979.

Ao Professor Dr. Antônio Augusto Moura da Silva pela ajuda nos cálculos do tamanho amostral.

À Professora Dra. Léa Zanini Maciel e à Dra. Patrícia Kunzle Magalhães pela disponibilidade para discutir casos, pela atenção sempre oportuna e pelo excelente convívio.

À amiga e colega de pós-graduação Viviane Cardoso, sempre gentil e disposta, pelo apoio, pelo carinho, pela colaboração com os dados da coorte.

Aos funcionários do Laboratório de Fisiologia Endócrina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela colaboração nas dosagens de IGF-I.

Às secretárias do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, especialmente a Sandra, Dulce e Vera, sempre amáveis e prestes a ajudar.

Aos meus amigos, companheiros de todas as horas, a quem muito devo: Dr. José Vaner Pedigone, Dra. Maria Bernadete Moretti e Dr. Francisco Tossi, pela oportunidade do trabalho em comunhão, pela confiança no meu empenho, no meu caráter, pela paciência e a tolerância nas minhas viagens diárias para Ribeirão Preto.

A Célia, Débora, Aline, Tasmânia, Simoni, Elzinha, Carol e Camila pela torcida fiel.

À Professora Regina Helena Bastianini, pela gentileza e disposição no trabalho de correção ortográfica.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro que me permitiu, inclusive, a participação em importantes eventos internacionais.

Finalmente, um agradecimento especial ao Professor Dr. Gutemberg de Melo Rocha, esta pessoa especial que a vida colocou no meu caminho para me mostrar que continuar a minha formação no Brasil seria completamente possível. Muito obrigada por me mostrar a grandiosidade desta Instituição que é a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e por possibilitar-me o contato com o Serviço de Endocrinologia e Metabologia.

**“Todos los pueblos tienen algo de inmenso,
de majestuoso y de común: el espíritu
humano”.**

José Martí

RESUMO

Espiñeira AR. Polimorfismos no gene *IGF1*: associação com o tamanho ao nascimento, crescimento pós-natal e risco cardiovascular em adultos jovens [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2009. 161 f.

INTRODUÇÃO: O IGF-I é essencial para o crescimento pré e pós-natal. Indivíduos pequenos (PIG) e grandes para a idade gestacional (GIG) apresentam risco cardiometabólico (RCM) aumentado. Diminuição e elevação das concentrações plasmáticas de IGF-I parecem estar associadas a risco aumentado de doença cardiovascular. **OBJETIVO:** Analisar possíveis associações dos polimorfismos *737.738* e *IGF1.PCR1* do *IGF1* sobre o tamanho ao nascimento, o crescimento pós-natal e o RCM no início da vida adulta. **MÉTODOS:** Estudo caso-controle (n=714) aninhado a uma coorte prospectiva (n=2063). Casos: 199 indivíduos PIG e 117 indivíduos GIG. Controles: 398 indivíduos com peso adequado para idade gestacional (AIG). Antropometria: Nascimento, 9-10, 23-25 anos. Aos 23-25 anos: IGF-I plasmático (IRMA), pressão arterial (PA), glicemia, insulinemia, HOMA IR, Quicki, lipidograma, fibrinogênio. Genotipagem: PCR/Genescan. Análise estatística: Qui-quadrado, ANOVA, contrastes ortogonais, $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Aos 23-25 anos, comparados aos AIG, os PIG apresentaram maior HOMA IR ($p < 0,01$) e maior PA sistólica ($p < 0,01$); os GIG apresentaram maior circunferência abdominal (CA; $p = 0,01$) e maior PA ($p = 0,02$). O *catch-up* ponderal em PIG associou-se a menor índice Quicki ($p = 0,004$), assim como, colesterol total ($p = 0,02$), colesterol LDL ($p = 0,02$) e triglicérides ($p = 0,003$) mais elevados aos 23-25 anos. Nos GIG, o *catch-down* ponderal associou-se a menor Índice de Massa Corporal ($p = 0,0007$), menor CA ($p = 0,008$) e menor PA sistólica ($p = 0,04$) aos 23-25 anos. Os genótipos dos polimorfismos atenderam o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Os alelos *IGF1 737.738* mais frequentes ($CA_{19} = 0,53$ e $CA_{20} = 0,27$) foram considerados comuns (AC). A homozigose de alelos variantes (AV) foi menos frequente em AIG do que em PIG e GIG (3,8% vs. 7,5%, $p = 0,04$ e 3,8% vs. 11,1%, $p = 0,002$; respectivamente). Indivíduos PIG portadores de AC *IGF1 737.738* apresentaram PA inferior à dos homozigotos de AV (117/70 vs. 124/73 mmHg, $p = 0,01$). Indivíduos GIG portadores de AC apresentaram menores concentrações plasmáticas de IGF-I e maior PA que os homozigotos de AV (288 ± 122 vs. 434 ± 125 ng/mL, $p < 0,01$ e 120/73 vs. 114/68 mmHg, $p = 0,04$; respectivamente). Indivíduos portadores do AC *IGF1.PCR1* ($CT_{17} =$

0,47) apresentaram maior probabilidade de nascer PIG do que AIG (OR: 3,8 IC 95%: 2,5-5,9). Portadores de AV desse polimorfismo apresentaram maior probabilidade de nascer GIG do que AIG (OR: 2,1 IC 95%: 1,2-3,5). Indivíduos PIG portadores do AC *IGF1.PCR1* apresentaram maior chance de realizar *catch-up* estatural ($p=0,04$). Os PIG homozigotos desse alelo mostraram triglicérides e fibrinogênio mais elevados do que os heterozigotos (98 ± 50 vs. 85 ± 65 mg/dL, $p=0,01$ e 312 ± 97 vs. 286 ± 56 mg/dL, $p<0,01$; respectivamente) e estes últimos, mais elevados do que homozigotos de AV (85 ± 65 vs. 80 ± 45 mg/dL, $p=0,04$ e 286 ± 56 vs. 278 ± 73 mg/dL, $p=0,01$). Os GIG homozigotos do AC apresentaram triglicérides mais elevados do que os heterozigotos (120 ± 91 vs. 103 ± 39 mg/dL, $p=0,03$) e estes mais elevados que do que os homozigotos de AV (103 ± 39 vs. 87 ± 39 mg/dL, $p<0,01$). **CONCLUSÕES:** Indivíduos PIG e GIG, em especial PIG com *catch-up* ponderal e GIG sem *catch-down* ponderal, apresentam RCM aumentado na vida adulta. Os AV 737.738 associam-se aos fenótipos PIG e GIG e a RCM aumentado em PIG. Entretanto, em GIG, esses alelos associam-se a perfil cardiometabólico mais favorável. O AC *IGF1.PCR1* associa-se a menor peso ao nascimento, maior risco de *catch-up* estatural em PIG e RCM aumentado em indivíduos PIG e GIG.

Palavras chaves: Peso ao nascimento / Fatores de risco cardiovascular / Fator de Crescimento Similar à Insulina tipo I / Associações genótipo-fenótipo / Pequenos para a idade gestacional / Grandes para a idade gestacional.

ABSTRACT

Espiñeira AR. Polimorfismos no gene *IGF1*: associação com o tamanho ao nascimento, crescimento pós-natal e risco cardiovascular em adultos jovens [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2009. 161 f.

CONTEXT: IGF-I is important in fetal growth and subjects born either small (SGA) or large for gestational age (LGA) present increased cardio-metabolic risk (CMR). Both, low and high plasma IGF-I levels are associated with elevated CMR. **AIM:** To assess associations of *737.738* and *IGF1.PCR1* polymorphisms in *IGF1* gene with birth size, postnatal growth and CMR in early adult life. **METHODS:** Case-control study (n=714) nested in a population-based prospective cohort (n=2063). Cases: 199 SGA and 117 LGA subjects. Controls: 398 gender-matched appropriate for gestational age (AGA) subjects. Anthropometry: at birth, 9-10 and 23-25 years old. Blood pressure (BP), glycemia, insulinemia, HOMA IR, Quicki, lipids, fibrinogen and plasma IGF-I levels (IRMA) were evaluated at 23-25 years. Genotyping: PCR/Genescan. Statistics: χ^2 test, two-way ANOVA, orthogonal contrasts; p<0.05. **RESULTS:** At 23-25 years, SGA subjects had higher HOMA IR (p<0.01) and higher systolic BP (p<0.01) than AGA and LGA had greater waist circumference (WC; p=0.01) and higher BP (p=0.02) than AGA. Catch-up of weight in SGA was associated with lower Quicki index (p=0.004), higher total cholesterol (p=0.02), higher LDL cholesterol (p=0.02) and higher triglycerides (p=0.003) at 23-25 years. Catch-down of weight in LGA was associated with lower body mass index (p=0.0007), WC (p=0.008) and systolic BP (p=0.04) at 23-25 years. Genotype frequencies of polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium. The most frequent alleles of *IGF1 737.738* polymorphism (CA₁₉=0.53 and CA₂₀=0.27) were considered wild types (WT). Homozygosity for variant alleles (VT) was less frequent in AGA than in SGA and LGA (3.8% vs. 7.5%, p=0.04 and 3.8% vs. 11.1%, p=0.002; respectively). This genotype increased the odds of being born LGA (OR: 3.2; 95% CI: 1.5-6.9) and it was associated with higher IGF-I levels (434±125 vs. 288±122 ng/mL, p<0.01) and lower BP (114/68 vs. 121/73 mmHg, p=0.05) in LGA. In SGA, carriers of *737.738* WT alleles presented lower BP than homozygous for VT alleles (117/70 vs. 124/73 mmHg, p=0.01). Carriers of *IGF1.PCR1* WT allele (CT₁₇=0.47) presented higher probability of being born SGA than AGA (OR: 3.8; 95% CI: 2.5-5.9). Carriers of *IGF1.PCR1* VT alleles presented higher probability of being born LGA than AGA (OR: 2.1; 95% CI: 1.2-3.5). In SGA,

carriers of WT allele presented higher probability of catch-up of height ($p=0.04$). In this group, homozygous for WT allele presented higher plasma fibrinogen and triglycerides (312 ± 97 vs. 286 ± 56 mg/dL, $p<0.01$ and 98 ± 50 vs. 85 ± 65 mg/dL, $p=0.01$) than heterozygous and these last one presented higher plasma fibrinogen and triglycerides than homozygous for VT alleles (286 ± 56 vs. 278 ± 73 mg/dL, $p<0.01$ and 85 ± 65 vs. 80 ± 45 mg/dL, $p=0.04$). In LGA, homozygous for WT allele presented higher plasma triglycerides than heterozygous (120 ± 91 vs. 103 ± 39 mmHg, $p=0.03$) and these last one presented higher triglycerides than homozygous for VT alleles (103 ± 39 vs. 87 ± 39 mg/dL, $p<0.01$). **CONCLUSIONS:** SGA and LGA subjects, especially SGA with catch-up of weight and LGA without catch-down of weight, presented increased CMR in early adult life. *IGF1 737.738* polymorphic alleles are associated with SGA and LGA phenotypes and increased CMR in SGA. In LGA, these alleles are associated with better cardiometabolic profile. *IGF1.PCR1* WT allele is associated with lower birth size, catch-up of height during childhood and increased CMR in young adults born SGA and LGA.

Keywords:

Birth Weight / Cardiovascular Risk Factors / Insulin-Like Growth Factor I / Genotype-Phenotype Correlation / Small Gestational Age / Large Gestational Age.

SIGLAS E ABREVIATURAS

AC: Alelo comum
AIG: Adequados para a Idade Gestacional
ANOVA: *Analysis of Variance*
AV: Alelo variante
AVC: Acidente Vascular Cerebral
CA: Citosina-Adenina
CT: Citosina-Timina
DM2: Diabetes Mellito tipo 2
DNA: *Deoxyribonucleic Acid*
DP: Desvio-Padrão
eNOS: *Nitric Oxide Synthase type e*
GH: *Growth Hormone*
GIG: Grandes para a Idade Gestacional
HDL: *High Density Lipoprotein*
HOMA IR: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*
IC: Intervalo de Confiança
IG: Idade Gestacional
IGF- I: *Insulin Like Growth Factor – I* (Hormônio)
IGF1: *Insulin Like Growth Factor – I* (Gene)
IGFBP-3: *Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3*
IGF1R: *Insulin Like Growth Factor Receptor 1*
IGF1.PCR1: Microssatélite do íntron 2 do gene *IGF1*
IMC: Índice de Massa Corporal
IP: Índice Ponderal
IRMA: *Immunoradiometric Assay*
LDL: *Low Density Lipoprotein*
Log: Logaritmo
MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinase*
ODSD: Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença
OR: *Odds Ratio*
PA: Pressão Arterial
pb: pares de bases
PCR: *Polymerase Chain Reaction*
PIG: Pequenos para a Idade Gestacional

PI₃-K: *Phosphatidylinositol 3-Kinase*

PNIG: *Peso ao Nascimento para a Idade Gestacional*

Quicki: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

RCIU: *Restrição do Crescimento Intrauterino*

VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*

737.738: *Microssatélite da região promotora do gene IGF1*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos PIG, AIG e GIG segundo o sexo para a análise do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i>	46
Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos PIG, AIG e GIG segundo o sexo para a análise do polimorfismo <i>IGF1. PCR1</i>	46
Tabela 3 - <i>Primers</i> utilizados na amplificação dos polimorfismos do <i>IGF1</i>	52
Tabela 4 - Características fenotípicas ao nascimento segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	57
Tabela 5 - Estimativa da composição corporal ao nascimento segundo o IP de Rohrer	58
Tabela 6 - Evolução dos parâmetros antropométricos de indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG nos três momentos do estudo	60
Tabela 7 - Parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	67
Tabela 8 - Parâmetros metabólicos aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	68
Tabela 9 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos de indivíduos nascidos PIG segundo o Índice Ponderal de Rohrer ao nascimento	69
Tabela 10 - Fatores de Risco cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos de indivíduos nascidos GIG segundo o Índice Ponderal de Rohrer	70
Tabela 11 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos em indivíduos PIG segundo a presença de <i>Catch-up</i> Ponderal avaliado aos 9-10 anos	71
Tabela 12 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos PIG segundo a presença de <i>Catch-up</i> Estatural avaliado aos 9-10 anos	72
Tabela 13 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos GIG segundo a presença de <i>Catch-down</i> Ponderal avaliado aos 9-10 anos	73
Tabela 14 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos GIG segundo a presença de <i>Catch-down</i> Estatural avaliado aos 9-10 anos	74
Tabela 15 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos e parâmetros antropométricos e metabólicos estudados em diferentes momentos da vida	75
Tabela 16 - Frequências alélicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	78
Tabela 17 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	79

Tabela 18 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos PIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento (modelo dominante)	81
Tabela 19 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos GIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento (modelo dominante)	81
Tabela 20 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos PIG segundo a presença de <i>Catch-up</i> Estatural (critério tradicional) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)	82
Tabela 21 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos PIG segundo a presença de <i>Catch-up</i> Estatural (critério tradicional) avaliado aos 23-25 anos	82
Tabela 22 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos PIG segundo a presença de <i>Catch-up</i> Estatural (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)	83
Tabela 23 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>737.738</i> do <i>IGF-1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal (critério tradicional) avaliado aos 9-10 anos de idade	83
Tabela 24 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)	84
Tabela 25 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Ponderal aos 9-10 anos (modelo dominante)	84
Tabela 26 - Frequências genotípicas do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> em indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Estatural aos 9-10 anos (modelo dominante)	85
Tabela 27 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre parâmetros antropométricos ao nascimento e aos 9-10 anos (ANOVA)	86
Tabela 28 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos (ANOVA)	87
Tabela 29 - Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> , fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional (modelo recessivo)	88
Tabela 30 - Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i>	88
Tabela 31 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos (ANOVA)	90

Tabela 32 - Concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos segundo o genótipo <i>IGF1 737.738</i> , fixando o peso ao nascimento para a idade gestacional (modelo recessivo)	91
Tabela 33 - Concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo <i>IGF1 737.738</i>	92
Tabela 34 - Frequências alélicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	94
Tabela 35 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	95
Tabela 36 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	96
Tabela 37 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento	97
Tabela 38 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos GIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento	97
Tabela 39 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural (critério tradicional) aos 9-10 anos (modelo dominante)	98
Tabela 40 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural (critério tradicional) aos 23-25 anos (modelo dominante)	98
Tabela 41 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸) aos 9-10 anos (modelo dominante)	99
Tabela 42 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸) avaliado aos 23-25 anos (modelo dominante)	99
Tabela 43 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal (critério tradicional) aos 9-10 anos (modelo dominante)	100
Tabela 44 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸) aos 9-10 anos (modelo recessivo)	100
Tabela 45 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Ponderal aos 9-10 anos (modelo recessivo)	101

Tabela 46 - Frequências genóticas do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> em indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Estatural aos 9-10 anos	101
Tabela 47 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre parâmetros antropométricos ao nascimento e aos 9-10 anos (ANOVA)	102
Tabela 48 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos (ANOVA)	105
Tabela 49 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos (ANOVA)	106
Tabela 50 - Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> , fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	107
Tabela 51 - Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo o peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i>	108
Tabela 52 - Concentrações plasmáticas de fibrinogênio plasmático aos 23-25 anos segundo o genótipo <i>IGF1.PCR1</i> , fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	110
Tabela 53 - Concentrações plasmáticas de fibrinogênio plasmático aos 23-25 anos segundo o peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	111

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Evolução do peso do nascimento aos 9-10 anos em indivíduos PIG, AIG e GIG	61
Gráfico 2 - Evolução do peso do nascimento aos 9-10 anos em indivíduos PIG, AIG e GIG	61
Gráfico 3 - Distribuição de indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural avaliado aos 9-10 anos (critério tradicional)	62
Gráfico 4 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural avaliado aos 23-25 anos (critério tradicional)	62
Gráfico 5 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural avaliado aos 9-10 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	63
Gráfico 6 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Estatural entre os 9-10 anos e os 23-25 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	63
Gráfico 7 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal avaliado aos 9-10 anos (critério tradicional)	64
Gráfico 8 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de <i>Catch-up</i> Ponderal avaliado aos 9-10 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	64
Gráfico 9 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Estatural avaliado na idade de 9-10 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	65
Gráfico 10 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Estatural entre os 9-19 anos e os 23-25 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	65
Gráfico 11 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de <i>Catch-down</i> Ponderal aos 9-10 anos (critério de Ong <i>et al.</i> ⁸)	66
Gráfico 12 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos e o Δ escore Z de estatura entre o nascimento e os 23-25 anos	76
Gráfico 13 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I e as concentrações plasmáticas de insulina em jejum aos 23-25 anos	76
Gráfico 14 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I e o Índice Quicki aos 23-25 anos	76
Gráfico 15 - Distribuição de indivíduos PIG, AIG e GIG segundo os quartis de IGF-I plasmático aos 23-25 anos	77
Gráfico 16 - Distribuição de indivíduos PIG, AIG e GIG segundo os tercis de IGF-I plasmático aos 23-25 anos	77
Gráfico 17 - Frequências genótípicas do polimorfismo <i>IGF1</i> 737.738 segundo a presença dos alelos comuns e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	80

Gráfico 18 - Glicemia em jejum aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1 737.738*93

Gráfico 19 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* segundo a presença do alelo comum e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional96

Gráfico 20 - Peso ao nascimento segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*..... 103

Gráfico 21 - Comprimento ao nascimento segundo o genótipo *IGF1.PCR1* 104

Gráfico 22 - Delta do escore Z de peso entre o nascimento e os 9/10 anos segundo o genótipo *IGF1.PCR1* 104

Gráfico 23 - Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1* 109

Gráfico 24 - Fibrinogênio aos 23-25 anos segundo o genótipo *IGF1.PCR1* 111

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	33
ORIGEM DESENVOLVIMENTISTA DA SAÚDE E DA DOENÇA	34
RISCO CARDIOMETABÓLICO DE INDIVÍDUOS PEQUENOS E GRANDES PARA A IDADE GESTACIONAL	35
ASSOCIAÇÃO ENTRE O CRESCIMENTO NAS PRIMEIRAS ETAPAS DA VIDA E O RISCO CARDIOMETABÓLICO NA IDADE ADULTA: O <i>IGF1</i> COMO GENE CANDIDATO	36
POLIMORFISMOS 737.738 E <i>IGF1.PCR1</i> DO GENE <i>IGF1</i>	38
OBJETIVOS	41
MATERIAIS E MÉTODOS	43
1- INDIVÍDUOS E TIPO DE ESTUDO	44
1.1- Critérios de inclusão.....	45
1.2 - Critérios de não inclusão.....	45
1.3 - Critérios de exclusão:.....	45
1.4 - Composição final da amostra.....	46
2 - DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS	46
2.1- Variável Independente	46
2.2 - Variáveis Dependentes.....	46
2.2 a - Ao nascimento.....	47
2.2 b - Aos 9-10 anos	47
2.2 c - Aos 23-25 anos.....	48
2.3 – Variáveis de confusão	49
3 – AVALIAÇÕES CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS	49
3.1 - Ao nascimento	49
3.2 – Aos 9-10 anos	49
3.3 – Aos 23-25 anos	49
4 - DOSAGENS LABORATORIAIS	50
5 - ESTUDO MOLECULAR	51
5.1 - Extração do DNA	51
5.2- Amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)	52
5.3 - Análise do comprimento dos fragmentos por <i>Genescan / Genotyper</i>	53

5.4 - Seqüenciamento automatizado.....	53
6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
7 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	55
RESULTADOS.....	56
1 - CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DOS INDIVÍDUOS.....	57
1.1 - Características fenotípicas ao nascimento.....	57
1.1 a - Estimativa da composição corporal ao nascimento.....	58
1.2 - Evolução dos parâmetros antropométricos nos três momentos estudados.....	58
1.2 a - Avaliação antropométrica aos 9-10 anos	59
1.2 b - Padrão de crescimento do nascimento até os 9-10 anos.....	59
1.2 c - Padrão de crescimento linear dos 9-10 anos até os 23-25 anos.....	59
1.3 - <i>Catch-up</i> dos indivíduos nascidos Pequenos para a Idade Gestacional....	61
1.3 a - <i>Catch-up</i> Estatural.....	61
1.3 b - <i>Catch-up</i> Ponderal.....	63
1.4 - <i>Catch-down</i> dos indivíduos nascidos Grandes para a Idade Gestacional .	64
1.4 a - <i>Catch-down</i> Estatural	64
1.4 b - <i>Catch-down</i> Ponderal	65
1.5 – Características fenotípicas aos 23-25 anos	66
1.5 a - Estatura Final, Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal.....	66
1.5 b - Pressão arterial aos 23-25 anos.....	67
1.5 c - Parâmetros metabólicos aos 23-25 anos	68
1.6 - Parâmetros antropométricos, clínicos e metabólicos aos 23-25 anos de indivíduos nascidos PIG e GIG, segundo o IP de Rohrer ao nascimento	69
1.7 - Influência do <i>Catch-up</i> Ponderal durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos PIG	70
1.8 - Influência do <i>Catch-up</i> Estatural durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos PIG	72
1.9 - Influência do <i>Catch-down</i> Ponderal durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos GIG.....	73
1.10 - Influência do <i>Catch-down</i> Estatural durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos GIG.....	74

2 - CORRELAÇÕES ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IGF-I NA VIDA ADULTA E ALGUMAS VARIÁVEIS FENOTÍPICAS.....	75
3 - POLIMORFISMO 737.738 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE <i>IGF1</i>	78
3.1 - Frequências alélicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	78
3.2 - Frequências genótípicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional.....	79
3.3 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	79
3.4 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e a estimativa da composição corporal ao nascimento.....	81
3.5 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e a ocorrência de <i>Catch-up</i> em indivíduos nascidos PIG.....	82
3.5 a - Polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e <i>Catch-up</i> Estatural	82
3.5 b - Polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e <i>Catch-up</i> Ponderal	83
3.6 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e <i>Catch-down</i> em indivíduos nascidos GIG	84
3.6 a – Polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e <i>Catch-down</i> Ponderal.....	84
3.6 b – Polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> e <i>Catch-down</i> Estatural	85
3.7 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre as características fenotípicas ao nascimento e aos 9-10 anos.....	85
3.8 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos	86
3.8 a - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre a Pressão Arterial aos 23-25 anos.....	87
3.9 - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos	89
3.9 a - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre as concentrações plasmáticas de IGF-I.....	90
3.9 b - Influência do polimorfismo <i>IGF1 737.738</i> sobre a glicemia venosa em jejum aos 23-25 anos	92
4- POLIMORFISMO <i>IGF1.PCR1</i> DO ÍNTRON 2 DO GENE <i>IGF1</i>	93
4.1 - Frequências alélicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional	93
4.2 - Frequências genótípicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional.....	94
4.3 – Associação entre o polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional.....	95

4.4 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e a estimativa da composição corporal ao nascimento	97
4.5 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e a ocorrência de <i>Catch-up</i> em indivíduos nascidos PIG	98
4.5 a - Polimorfismo <i>IGF1.PR1</i> e <i>Catch-up</i> Estatural	98
4.5 b - Polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e <i>Catch-up</i> Ponderal.....	100
4.6 - Associação entre o polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e a ocorrência de <i>Catch-down</i> em indivíduos nascidos GIG	101
4.6 a – Polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e <i>Catch-down</i> Ponderal	101
4.6 b – Polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> e <i>Catch-down</i> Estatural	101
4.7 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre as características fenotípicas ao nascimento e aos 9-10 anos	102
4.8 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos	105
4.9 - Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos	105
4.9 a – Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre as concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos	106
4.9 b – Influência do polimorfismo <i>IGF1.PCR1</i> sobre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio aos 23-25 anos.....	109
DISCUSSÃO	112
ESTIMATIVA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL AO NASCIMENTO, CRESCIMENTO PÓS-NATAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO DE INDIVÍDUOS PIG, AIG E GIG.....	113
POLIMORFISMO 737.738 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE <i>IGF1</i>	119
POLIMORFISMO <i>IGF1.PCR1</i> DO ÍNTRON 2 DO GENE <i>IGF-I</i>	124
CONCLUSÕES	128
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
APÊNDICES	148
ANEXO	160

INTRODUÇÃO

Evidências derivadas de observações epidemiológicas e modelos experimentais sustentam a hipótese de que eventos que acontecem em etapas precoces da vida apresentam conseqüências em longo prazo, inclusive na vida adulta. Os primeiros estudos sobre a origem precoce de doenças do adulto associaram o baixo peso do indivíduo ao nascimento ao risco cardiovascular incrementado ¹ e ao diabetes melito tipo 2 (DM2) ² após a quarta década da vida. Esses autores sugeriram que alterações estruturais e funcionais geradas pela restrição de crescimento intrauterino (RCIU), além de permitir a adaptação do organismo a um ambiente de privação nutricional, tornam o indivíduo permanentemente “poupador”, por exemplo, resistente à ação da insulina ³.

ORIGEM DESENVOLVIMENTISTA DA SAÚDE E DA DOENÇA

Estudos recentes demonstraram que não apenas a RCIU, mas também outras condições que atuam precocemente na vida, se associam a risco cardiometabólico incrementado na idade adulta. A prematuridade, independentemente da RCIU, parece se associar a perfil metabólico desfavorável na vida adulta ⁴. Os indivíduos grandes para a idade gestacional (GIG) apresentam maior resistência insulínica ao nascimento ⁵ e risco aumentado de Hipertensão arterial e DM2 na infância e adolescência ^{6,7}. Adicionalmente, não só a vida intrauterina, mas também os primeiros anos de vida parecem representar períodos críticos com repercussão em longo prazo. O *catch-up* de crescimento pós-natal, independentemente do peso ao nascimento, está associado a perfil cardiometabólico desfavorável desde a infância ^{8,9}, até a vida adulta ^{10,11}.

O período intrauterino e os primeiros anos de vida são etapas de grande plasticidade, nas quais o organismo, pela ação de fatores ambientais, é capaz de gerar respostas adaptativas. Essas respostas são o resultado da interação entre a genética e o ambiente, com a participação de mecanismos de regulação da expressão gênica. Esse conceito embasa o paradigma da Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença (ODSD) ^{12,13}. Segundo a teoria da ODSD, o grau de disparidade entre o ambiente pré e pós-natal constitui também um importante fator de risco cardiometabólico futuro ^{13,14}.

RISCO CARDIOMETABÓLICO DE INDIVÍDUOS PEQUENOS E GRANDES PARA A IDADE GESTACIONAL

Os indivíduos pequenos para a idade gestacional (PIG) são definidos como portadores de peso e/ou comprimento, ao nascimento, menor do que o percentil 10 em relação à média da população estudada da mesma idade e sexo ¹⁵. Por outro lado, são considerados indivíduos GIG aqueles com peso acima do percentil 90 segundo idade e sexo da referência populacional utilizada ¹⁶.

Indivíduos nascidos PIG ^{17, 18} e GIG ^{5, 19} apresentam risco cardiometabólico incrementado desde etapas precoces da vida. O risco cardiometabólico é entendido como um conjunto de fatores de risco que estão presentes em alguns indivíduos com maior probabilidade de infarto do miocárdio, doença cérebro-vascular e doença arterial periférica²⁰. Os clássicos componentes da Síndrome Metabólica são: obesidade abdominal, hiperglicemia, elevação de pressão arterial e triglicérides, assim como diminuição do HDL colesterol ²¹. O risco cardiometabólico, além dos componentes da Síndrome Metabólica, também considera outros marcadores, tais como: os índices de resistência periférica à insulina (HOMA e Quicki), as concentrações plasmáticas de fatores protrombóticos ²² (fibrinogênio, inibidor do fator ativador do plasminogênio tipo 1) e de adipocinas (leptina, adiponectina e visfatina)²³.

Ao nascimento, os indivíduos PIG apresentam menor concentração plasmática de adiponectina e maior de inibidor do fator ativador do plasminogênio tipo 1 do que indivíduos com peso adequado para a idade gestacional (AIG) ²⁴. Essa diminuição na adiponectina plasmática de indivíduos PIG presente ao nascimento permanece na infância ⁹ e até o início da vida adulta ²⁵, sendo mais significativa naqueles PIG com *catch-up* de estatura ⁹. Adicionalmente, quando comparados com AIG, adultos jovens nascidos PIG apresentam concentrações plasmáticas de insulina elevadas após sobrecarga de glicose e sensibilidade periférica a esse hormônio diminuída ²⁶. Esse estado de resistência insulínica de indivíduos nascidos PIG parece estar relacionado com a intensidade do *catch-up* pós-natal de peso ²⁷.

A associação entre o fenótipo GIG e o risco posterior de DM2 e Síndrome Metabólica foi primeiramente descrita em índios Pima, uma população com risco elevado para essas duas condições ^{6,7}. Entretanto, o fenômeno foi posteriormente

descrito em crianças e adolescentes americanos com e sem antecedentes de diabetes gestacional^{19,28}. Adicionalmente, os níveis de pressão arterial na vida adulta, são mais elevados nos indivíduos com peso, ao nascimento, nos valores extremos^{29,30}. Esses resultados, em conjunto, generalizaram o uso da curva de distribuição em forma de U ou J para descrever a associação entre o peso ao nascimento e o risco cardiometabólico⁵. Indivíduos GIG, em especial aqueles com antecedente de diabetes gestacional³¹, apresentam, ao nascimento, maior porcentagem de gordura corporal e menor massa magra do que os indivíduos AIG. Essa composição corporal desfavorável permanece durante a infância³² e está associada à elevação na insulinemia plasmática e a diminuição na sensibilidade periférica à insulina tanto em indivíduos GIG expostos³³ quanto em não expostos à hiperglicemia durante a gestação³⁴.

No contexto da ODSD, a busca de genes que possam estar envolvidos na ligação de eventos precoces relacionados ao crescimento com risco cardiometabólico futuro, se torna um desafio. Nesse sentido, o fator de crescimento similar à insulina 1, IGF-I (*Insulin Like Growth Factor I*), parece ser um candidato natural, pela sua participação no crescimento pré e pós-natal e por suas amplas funções no metabolismo e no sistema cardiovascular.

ASSOCIAÇÃO ENTRE O CRESCIMENTO NAS PRIMEIRAS ETAPAS DA VIDA E O RISCO CARDIOMETABÓLICO NA IDADE ADULTA: O *IGF1* COMO GENE CANDIDATO

O IGF-I parece ser o maior regulador do crescimento pré e pós-natal^{35,36}. Esse hormônio polipeptídico, de cadeia única é constituído por 70 aminoácidos e três pontes dissulfídicas internas, com um peso molecular de 7.649 dáltons e alta homologia estrutural com a molécula de insulina³⁷. Embora a síntese do IGF-I seja principalmente hepática, tem-se demonstrado produção de IGF-I na maioria dos órgãos e tecidos do organismo³⁸. Da mesma forma, não há um órgão-alvo específico, as suas ações podem ser observadas em inúmeros tecidos e células do organismo. Não existe um órgão em particular onde o IGF-I seja armazenado, sua secreção ocorre à medida que ele é sintetizado. Tanto o IGF-I circulante, quanto o produzido localmente participam no processo de crescimento, mediante atuação endócrina, parácrina e autócrina³⁹.

O IGF-I é um potente fator mitogênico para grande número de tipos celulares, estimulando a síntese de DNA e a progressão do ciclo celular através das suas diferentes fases ⁴⁰. O IGF-I induz à diferenciação celular, promovendo a síntese de proteínas específicas de cada linhagem celular, como por exemplo: células de Leydig, de Sertoli, adrenocorticais, ovarianas, mioblastos, osteoblastos, adipócitos e células gliais do sistema nervoso central. O IGF-I pode ainda inibir a apoptose de alguns tipos celulares, assim como regular a secreção de hormônios, aumentando ou diminuindo a sua síntese ⁴¹. Adicionalmente, o IGF-I atua diretamente na cartilagem de crescimento metafisária, estimulando a hiperplasia e hipertrofia dos condrócitos recrutados a partir da zona de reserva pela ação do GH ⁴⁰.

Além das ações sobre o crescimento e desenvolvimento somático, o IGF-I apresenta importantes ações anabólicas similares à insulina, sendo capaz de reduzir a glicemia devido ao aumento da captação e utilização periférica de glicose e da sensibilidade à insulina, assim como diminuição da neoglicogênese hepática e aumento da glicogeniogênese ⁴². Adicionalmente, o IGF-I aumenta a síntese protéica e diminui a proteólise ^{42,43}.

O IGF-I possui ações diretas sobre o sistema cardiovascular. Essas ações são exercidas não só pelo IGF-I plasmático, mas também pelo IGF-I produzido localmente por células do músculo liso da parede vascular, células endoteliais e cardiomiócitos ⁴⁴. Após se ligar a seu receptor tipo 1 (IGF-IR), o IGF-I utiliza duas vias principais de sinalização intracelular, a via da Ras-Raf proteína quinase mitógeno-ativada (MAPK) e a via da fosfatidil-inositol 3 quinase (PI₃-K). Através da primeira via, o IGF-I estimula a proliferação e migração de células musculares lisas vasculares e através da segunda via, diminui a proliferação das células musculares, a agregação plaquetária e a adesão celular, assim como, estimula a atividade da enzima sintase e do óxido nítrico (eNOS), induzindo à vasodilatação ⁴⁵.

Resultados de estudos em pacientes acromegálicos ⁴⁶ e adultos com deficiência adquirida de hormônio de crescimento (GH - *Growth Hormone*) ^{47,48} sugerem que tanto o excesso, quanto a diminuição do IGF-I plasmático apresentam impacto negativo sobre o risco cardiovascular. Trabalhos recentes na população geral mostraram associação entre concentrações de IGF-I plasmático no limite inferior da normalidade com risco incrementado de hipertensão arterial ⁴⁹, doença arterial coronariana ⁵⁰, insuficiência cardíaca ⁵¹, acidente cérebro-vascular (AVC) isquêmico ⁵² assim como, pior prognóstico após AVC isquêmico ^{52,53}.

Adicionalmente, o uso de IGF-I e/ou o complexo formado pelo IGF-I e a sua principal proteína transportadora, a IGFBP-3 (*Insulin Growth Factor Binding Protein 3*) recombinantes tem sido sugerido por vários autores no tratamento do DM2^{54,55}, da resistência insulínica grave^{55,56} e do infarto agudo do miocárdio⁵⁷.

Quando comparados com indivíduos AIG, recém-nascidos PIG e GIG apresentam concentrações plasmáticas de IGF-I significativamente inferiores^{24,58}, e superiores^{59,60}, respectivamente. Nos indivíduos nascidos PIG as menores concentrações plasmáticas de IGF-I permanecem na vida adulta⁶¹, entretanto, em indivíduos GIG não existem estudos prospectivos que avaliem esse aspecto. Adicionalmente, estudos prévios demonstraram que as concentrações plasmáticas de IGF-I são reguladas predominantemente por mecanismos genéticos⁶² e que certos polimorfismos em genes relacionados com crescimento e metabolismo energético como, o gene do IGF-I⁶³, do IGF-IR⁶⁴, do receptor do GH⁶⁵ e da insulina⁶⁶ parecem estar associados a variações no crescimento e a fatores de risco cardiometabólico. No presente estudo, especulamos que dois dos polimorfismos presentes no gene *IGF1*, o 737.738 e o *IGF1.PCR1*, poderiam influenciar as concentrações plasmáticas de IGF-I, o crescimento pré e pós-natal e o risco cardiometabólico de indivíduos nascidos PIG e GIG.

POLIMORFISMOS 737.738 E *IGF1.PCR1* DO GENE *IGF1*

O gene *IGF1* humano (OMIM* 147440, NM_000618.2) localiza-se no braço longo do cromossomo 12 (12 q22-q23), possui 88.561 pares de bases (pb) e é composto por seis exons, os quais são transcritos alternativamente por mecanismo de *splicing*⁶⁷.

Evidências em humanos e em animais de experimentação demonstram que o gene *IGF1* regula o crescimento pré-natal. Ratos *knock-out* para esse gene, nascem com peso e comprimento significativamente reduzidos⁶⁸ e mutações do *IGF1* em humanos associam-se à RCIU grave⁶⁹. Apesar dessas evidências, estudos relacionando polimorfismos do *IGF1* aos fenótipos PIG e GIG e a parâmetros antropométricos, clínicos e metabólicos ao longo da vida nesses indivíduos são poucos, com resultados controversos em indivíduos nascidos PIG e inexistentes em indivíduos nascidos GIG.

O polimorfismo 737.738 do *IGF1* (*IGF1* 737.738) é um microssatélite localizado na região promotora do gene *IGF1*, a aproximadamente 841 pb em sentido antisense do ponto de início da transcrição⁶⁷. Esse polimorfismo está constituído por um fragmento de repetições citosina-adenina (CA) de comprimento variável, tendo o alelo mais comum 19 repetições de CA na maioria das populações estudadas^{63,70,71,72,73,74}. Em indivíduos holandeses, os homozigotos para esse alelo apresentam peso ao nascimento^{63,75}, estatura na vida adulta^{76,77} e concentrações plasmáticas de IGF-I^{76,77,78,79}, significativamente maiores do que indivíduos não portadores desse alelo. Entretanto, Rosen *et al.*⁸⁰ e Frayling *et al.*⁸¹ mostraram menores concentrações plasmáticas de IGF-I em homozigotos para o alelo comum em indivíduos americanos e ingleses, respectivamente. Em contraste com os resultados anteriores, outros estudos verificaram ausência de associação entre esse polimorfismo e o peso, comprimento e circunferência cefálica ao nascimento^{82,83}.

O alelo comum CA₁₉ do polimorfismo *IGF1* 737.738 parece estar associado a menores concentrações plasmáticas de colesterol LDL⁶³, menor risco de DM2 e doença arterial coronariana⁷⁶, menor risco de infarto do miocárdio em diabéticos⁷⁵, menor risco de desenvolver microalbuminúria⁸⁴ e retinopatia⁸⁵ em indivíduos com tolerância à glicose alterada assim como menor aterosclerose em indivíduos hipertensos⁷⁸. Esses resultados sugerem que, na população geral, o alelo CA₁₉ do *IGF1* 737.738 parece representar um fator de proteção cardiovascular.

O outro polimorfismo do *IGF1* é o microssatélite *IGF1.PCR-1*, localizado no íntron 2 e constituído por uma repetição polimórfica de citosina-timina (CT), cujo alelo mais comum contém 17 repetições de CT e comprimento de 189 pb⁸⁶. Johnston *et al.*⁸⁷ não encontraram diferenças na distribuição alélica do polimorfismo *IGF1.PCR1* entre indivíduos nascidos PIG e AIG. Porém, um estudo posterior em indivíduos PIG demonstrou concentrações plasmáticas de IGF-I e circunferência cefálica aos 18 meses de idade significativamente menores nos indivíduos portadores de pelo menos um alelo 191 pb, sugerindo correlação deste alelo com ausência de *catch-up* em PIG⁸⁸.

Várias razões justificam o estudo de possíveis associações entre essas variações no gene *IGF1* e os fenótipos PIG e GIG, assim como com fatores de risco cardiometabólico na vida adulta. Os estudos em indivíduos nascidos PIG são escassos e não existem estudos em indivíduos nascidos GIG. A maioria das

populações estudadas é de origem caucasiana e até o momento não existem estudos similares no Brasil. Os resultados existentes são controversos e há uma grande heterogeneidade nas populações estudadas quanto à idade de avaliação, doenças associadas e parâmetros antropométricos. Adicionalmente, os estudos prévios em relação à influência do genótipo sobre variáveis metabólicas foram feitos em indivíduos acima de 50 anos, nos quais há maior probabilidade de interferência de fatores ambientais e do estilo de vida.

OBJETIVOS

1. Avaliar a possível influência do peso ao nascimento sobre o crescimento pós-natal e sobre fatores de risco cardiometabólico no adulto jovem.
2. Analisar a possível influência dos fenômenos de *catch-up* em indivíduos nascidos PIG e de *catch-down* em indivíduos nascidos GIG sobre fatores de risco cardiometabólico no início da vida adulta.
3. Analisar a possível influência dos polimorfismos 737.738 e *IGF1.PCR1* do gene *IGF1* sobre o crescimento pré, pós-natal e sobre fatores de risco cardiometabólico no início da vida adulta.

MATERIAIS E MÉTODOS

1- INDIVÍDUOS E TIPO DE ESTUDO

O presente estudo analítico do tipo caso-controle aninhado a uma coorte prospectiva do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Esse trabalho de coorte compreendeu quatro fases até o presente momento. A primeira fase avaliou todos os recém nascidos vivos em Ribeirão Preto, São Paulo, entre 1 de junho de 1978 e 31 de maio de 1979 (n=6973)⁸⁹. A segunda fase analisou parâmetros de saúde dessas crianças na idade escolar, entre 1987 e 1989 (n=2861). Quando os indivíduos da coorte completaram 18 anos, entre 1996 e 1997, 2048 meninos foram avaliados no momento da inscrição no serviço militar. Finalmente, entre 2002 e 2004, quando os participantes tinham entre 23 e 25 anos (quarta fase), um terço da coorte original (n=2063) foi convocado para nova etapa de acompanhamento. Dentre os 2063 participantes da coorte adulta, 1165 participantes haviam sido avaliados ao nascimento e na idade escolar⁹⁰.

Para a escolha da amostra do presente estudo, os indivíduos da coorte adulta (quarta fase) foram divididos em três grupos segundo o peso ao nascimento para a idade gestacional e sexo⁹¹. Foi considerado indivíduo PIG aquele com peso menor que o percentil 10; indivíduo AIG aquele com peso entre os percentis 10 e 90 e indivíduo GIG aquele com peso maior que o percentil 90. Os indivíduos, casos e controles, foram pareados por sexo. O grupo dos casos foi formado por 199 indivíduos PIG e 117 indivíduos GIG, enquanto que o grupo controle foi composto por 398 indivíduos AIG. Os casos representam 99% e 93% de todos os indivíduos PIG e GIG da coorte, respectivamente. Os controles foram escolhidos aleatoriamente e representam 23% de todos os indivíduos AIG (Apêndice A). A amostra esteve composta por 66% de indivíduos brancos, 29% de mulatos e 5% de negros.

Durante todas as fases da coorte 1978/1979 foram realizadas avaliações antropométricas, epidemiológicas, sociais e clínicas. Para o presente estudo de caso-controle foram utilizadas as avaliações do nascimento, dos 9-10 anos e dos 23-25 anos de idade. Na avaliação dos 23-25 anos foi obtida uma amostra de sangue periférico para dosagens bioquímicas, hormonais e análise do DNA.

Do total de 714 indivíduos analisados ao nascimento e aos 23/25 anos, 387 (54,2%) foram avaliados aos 9/10 anos, sendo 88 indivíduos nascidos PIG (44,2%

do total de PIG), 235 indivíduos nascidos AIG (59% do total de AIG) e 64 indivíduos nascidos GIG (54,7% do total de GIG).

1.1- Critérios de inclusão

1. Pertencer à quarta fase da coorte de indivíduos 1978/1979 do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1.2 - Critérios de não inclusão

1. Indivíduos com história de injúria perinatal: encefalopatia hipóxica severa, sepse, displasia broncopulmonar, paralisia cerebral.
2. Indivíduos portadores de doença hipofisária, metabólica, genética, do aparelho locomotor ou qualquer outra condição clínica com repercussão sobre o crescimento.
3. Indivíduos com afecções que influenciem as concentrações plasmáticas de IGF-I: desnutrição, hepatopatias agudas ou crônicas, anorexia nervosa, diabetes melito tipo 1 ou tipo 2 e insuficiência renal (valores de creatinina sérica acima de 1,2 mg/dL no sexo feminino e acima de 1,3 mg/dL no sexo masculino).
4. Indivíduos em uso de medicações que interferem no eixo somatotrófico: glicocorticóides, estrógenos, anticonvulsivantes, andrógenos ou GH.
5. Indivíduos nascidos de parto gemelar.

1.3 - Critérios de exclusão:

1. Na análise do polimorfismo *IGF1* 737.738 foram excluídos 2 indivíduos PIG e 9 indivíduos GIG por não existir material estocado para o estudo genético.
 2. Na análise do polimorfismo *IGF1.PCR1*, além dos indivíduos anteriormente descritos, foram excluídos 18 indivíduos PIG e 13 controles AIG por dificuldades na amplificação do fragmento pela técnica de PCR.
-

1.4 - Composição final da amostra

Após a análise dos critérios antes descritos, a amostra ficou composta da seguinte forma:

Tabela 1 - Distribuição dos indivíduos PIG, AIG e GIG segundo o sexo para a análise do polimorfismo *IGF1 737.738*

Sexo	PIG (n=199)	AIG (n=398)	GIG (n=117)	Total
Feminino	110 (55,3%)	220 (55,3%)	61 (52,1%)	391 (54,8%)
Masculino	89 (44,7%)	178 (44,7%)	56 (47,9%)	323 (45,2%)

Tabela 2- Distribuição dos indivíduos PIG, AIG e GIG segundo o sexo para a análise do polimorfismo *IGF1.PCR1*

Sexo	PIG (n=181)	AIG (n=385)	GIG (n=117)	TOTAL
Feminino	99 (54,7%)	213 (55,3%)	56 (47,9%)	368 (53,9%)
Masculino	82 (45,3%)	172 (44,7%)	61 (52,1%)	315 (46,1%)

2 - DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

2.1- Variável Independente

Genótipo dos polimorfismos do *IGF1*: Os indivíduos foram divididos em três categorias segundo o genótipo de cada um dos polimorfismos estudados.

- Homozigoto do alelo comum (C/C)
- Heterozigoto (C/V)
- Homozigoto de alelos variantes (V/V)

2.2 - Variáveis Dependentes

Características fenotípicas dos indivíduos avaliadas em três momentos da vida: ao nascimento, aos 9-10 anos, aos 23-25 anos.

2.2 a - Ao nascimento

- Idade gestacional (semanas)
- Escore Z de peso ⁹²
- Escore Z de comprimento ⁹³
- Índice Ponderal (IP) de Rohrer ⁹⁴: $IP = \text{peso (g)} \times 100 / \text{comprimento (cm)}^3$

Para o cálculo dos escores Z de peso e comprimento ao nascimento foram usadas as referências de Kramer *et al.* ⁹² e de Usher e McLean ⁹³, respectivamente, este último com ajuda do programa *Growth Analyser 3.5* ⁹⁵. Os indivíduos foram classificados em simétricos e assimétricos, respectivamente, segundo o percentil do IP de Rohrer. O crescimento intrauterino assimétrico foi definido como percentil de IP menor que 10 em indivíduos PIG e AIG e maior que 90 nos indivíduos GIG. O crescimento intrauterino simétrico foi definido como percentil de IP entre 10 e 90 em todos os indivíduos ⁹⁴.

2.2 b - Aos 9-10 anos

- Escore Z de peso ⁹⁶
 - Escore Z de estatura ⁹⁶
 - Escore Z de Índice de Massa Corporal (IMC) ⁹⁶: $IMC = \text{kg/m}^2$
 - Δ escore Z peso 0→9/10: Diferença entre os escores Z de peso ao nascimento e aos 9-10 anos
 - Δ escore Z estatura 0→9/10: Diferença entre os escores Z de estatura ao nascimento e aos 9-10 anos
 - *Catch-down* ponderal e estatural em indivíduos GIG: Considera-se *catch-down* presente quando a mudança no escore Z do parâmetro antropométrico analisado (peso ou estatura) é menor ou igual a - 0,67 pontos ⁸.
 - *Catch-up* ponderal e estatural nos indivíduos PIG: Avaliado segundo o critério tradicional ⁹⁷ e o critério de Ong *et al.* ⁸
-

- Critério tradicional ⁹⁷: Considera-se *catch-up* presente em indivíduo PIG quando o escore Z do parâmetro antropométrico analisado (peso ou estatura) é maior que -2 DP da média para sexo e idade.
- Critério de Ong *et al.* ⁸: Considera-se *catch-up* presente quando a mudança no escore Z do parâmetro antropométrico analisado (peso ou estatura) é maior ou igual a 0,67 pontos.

Para o cálculo dos escores Z de peso, estatura e IMC na idade escolar foram utilizadas as referências do *Centers for Disease Control and Prevention* ⁹⁶ com a ajuda do programa Epi Info (Epi Info) ⁹⁸.

2.2 c - Aos 23-25 anos

- Peso (kg)
 - Estatura (cm)
 - IMC
 - Circunferência abdominal (cm)
 - Pressão arterial diastólica e sistólica (mmHg)
 - IGF-I (ng/mL)
 - Colesterol total (mg/dL)
 - Colesterol LDL (mg/dL)
 - Colesterol HDL (mg/dL)
 - Triglicérides (mg/dL)
 - Fibrinogênio (mg/dL)
 - Insulina (μ IU/mL)
 - Glicose (mg/dL)
 - Índice HOMA IR ⁹⁹ = $\frac{\text{Insulinemia jejum } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{Glicemia jejum (mmol/L)}}{22,5}$
 - Índice Quicki ¹⁰⁰ = $\frac{1}{\text{Log insulinemia jejum } (\mu\text{IU/mL}) + \text{Glicemia jejum (mg/dL)}}$
-

2.3 – Variáveis de confusão

As análises ao nascimento foram controladas usando como possíveis confundidores: o sexo, o antecedente de tabagismo materno e a escolaridade materna. Aos 23-25 anos foram considerados como possíveis confundidores: o sexo, a circunferência abdominal e a estatura.

3 – AVALIAÇÕES CLÍNICAS E ANTROPOMÉTRICAS

3.1 - Ao nascimento

O peso e o comprimento foram medidos por pessoal técnico treinado com instrumentos apropriados. Os recém-nascidos foram pesados despídos de roupas numa balança calibrada semanalmente, com precisão de 10 gramas. O comprimento foi determinado com o recém-nascido em posição supina sobre o neonatômetro.

3.2 – Aos 9-10 anos

As determinações do peso e da estatura foram realizadas nas escolas com as crianças descalças e com roupas leves, por pessoal capacitado, utilizando uma balança de marca Filizola calibrada semanalmente e antropômetro apoiado na parede.

3.3 – Aos 23-25 anos

Foram realizadas medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal) estando as pessoas descalças e com roupas leves, por pessoal treinado. Foi utilizada uma balança de precisão, marca Filizola calibrada periodicamente e antropômetro apoiado na parede. A circunferência abdominal foi medida com trena metálica inextensível no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca.

A pressão arterial foi aferida três vezes, calculando a média das duas últimas aferições. Foi usado um esfigmomanômetro digital da marca Omron 740, a intervalos de 15 minutos entre as medidas, com o participante em repouso e sentado

4 - DOSAGENS LABORATORIAIS

Para as dosagens das variáveis metabólicas e hormonais, assim como para a extração do DNA genômico necessário para o estudo genético, foram utilizadas as amostras de sangue periférico estocadas, com o consentimento por escrito dos participantes, à temperatura de -20°C e usando EDTA (etilenediaminotetracetato dissódico $2\text{H}_2\text{O}$) 10% como agente anticoagulante. Esta amostra de sangue de 40 ml foi colhida em repouso e em jejum, no mínimo, de 12 horas. A determinação das concentrações plasmáticas de cada uma das variáveis bioquímicas estudadas foi realizada pelos métodos enunciados a seguir:

- Colesterol total (mg/dL): Método enzimático, *Kit Colestat AA, Wiener Lab.*
- Colesterol LDL (mg/dL): Segundo a fórmula de Friedewald ¹⁰¹: Colesterol LDL= Colesterol total - (Colesterol HDL+ Colesterol VLDL), sendo o Colesterol VLDL= triglicérides/5 quando os valores de triglicérides < 400 mg/dL.
- Colesterol HDL (mg/dL): Método colorimétrico sem precipitação, *Kit Monofase AA plus, Wiener Lab.*
- Triglicérides (mg/dL): Método enzimático, *Kit TG Color GPO/PAP AA, Wiener Lab.*
- Fibrinogênio (mg/dL): Método reagente *Kit Trombin-Dade®, Dade Behring Lab.*
- Insulina ($\mu\text{IU/mL}$): Método de radioimunoensaio marcado com ^{125}I , *Kit Coat-A-Count, DPC Lab.*
- Glicose em jejum (mg/dL): Método enzimático e fotometria ultravioleta de ponto final, *Kit Glicose HK Liquiform, Labtest.*
- Ensaio imunorradiométrico do IGF-I:

As concentrações plasmáticas de IGF-I foram determinadas por ensaio imunorradiométrico (IRMA), através de *Kit* comercial da DSL (*Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas*), o qual utiliza um ensaio de 2 sítios de ligação, descrito por Miles *et al.* ¹⁰² A extração do material foi realizada com etanol e ácido clorídrico sem pré-incubação. Os padrões, controles e amostras reagiram com o

primeiro anticorpo imobilizado dentro da parede dos tubos e com o segundo anticorpo marcado com ^{125}I .

A curva padrão, a partir da qual foram calculadas as concentrações das amostras desconhecidas, foi constituída, usando-se 7 pontos de concentrações distintas de IGF-I padrão (0, 10, 30, 100, 250, 500 e 1000 ng/mL). A radioatividade foi quantificada em contador de emissão gama (*ANSR – Abbott Laboratories*). Todas as amostras foram determinadas em duplicata e os resultados foram expressos em ng/mL.

Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaios para o *pool* controle II foram 3,0% e 3,7% respectivamente. A dose mínima detectável foi 10,0 ng/mL.

5 - ESTUDO MOLECULAR

5.1 - Extração do DNA

Esse procedimento foi realizado utilizando-se o Kit QIAmp Blood Kit (QIAGEN, CA, USA). Em tubo eppendorf de 1,5 ml foi adicionada proporcionalmente uma amostra do concentrado de células que fora extraído a partir do sangue total e a enzima proteinase K para lise celular. Após incubação a 70°C por 10 minutos, adicionou-se etanol 100%. A solução foi então aplicada na coluna QIAmp spin column e centrifugada a 6000 rpm. O filtrado foi descartado e as colunas novamente centrifugadas após adição de tampão de lavagem. O DNA extraído (200 ng/ μL) foi diluído em água Depec numa concentração de 50 ng/ μL e estocado a -20°C.

Para verificar o processo de extração, uma amostra de todos os DNA foi aplicada em gel de agarose ao 1% e corada com Brometo de Etídio (0,5 μL /100 ml), sendo posteriormente submetida à eletroforese. O gel era observado em transiluminador com luz ultravioleta e fotografado digitalmente por meio do *Kodak Electrophoresis Documentation and Analysis System* (EDAS 290) e por meio do programa *Kodak 1D v.3.6.2.* (*Earstman Kodak Company, New Haven, USA*). (Apêndice B)

5.2- Amplificação por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Após a extração do DNA genômico de leucócitos periféricos, foi realizada a amplificação por PCR das regiões do *IGF1* contendo os dois polimorfismos (Figura 1).

- **737.738**: repetição de CA na região promotora do gene *IGF1*⁶⁷.
- **IGF1.PCR1**: repetição de CT no intron 2 do gene *IGF1*⁸⁶.

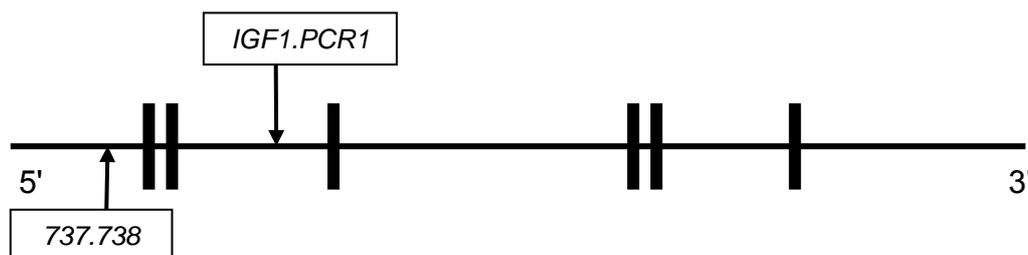


Figura 1 - Representação esquemática do gene *IGF1* e dos polimorfismos estudados. Os éxons aparecem representados como linhas verticais, e os íntrons como linhas horizontais.

A reação de PCR foi realizada segundo descrição prévia⁸⁸. Nessa reação foram utilizados 50 ng de DNA genômico, 0,5 nmol de cada *primer*, 2,2 mmol de $MgCl_2$, 0,4U de Taq Polymerase (*Applied Biosystems, New Jersey, USA*) e 0,25 mmol de dNTP em 50 μ L de volume final de reação. Os *primers* sense (Tabela 3) foram marcados na posição 5' com fluorescência 6-FAM e HEX (*Applied Biosystems*) para os polimorfismos *IGF1* 737.738 e *IGF1.PCR1*, respectivamente.

Tabela 3 - *Primers* utilizados na amplificação dos polimorfismos do *IGF1*

Polimorfismo	<i>Primer</i> sense	<i>Primer</i> antisense
IGF1 737.738	5'GCTAGCCAGCTGGTGTATT3'	5'ACCACTCTGGGAGAAGGGTA 3'
IGF1.PCR1	5'TGTGTCAACTGCTGATATG 3'	5'AACCAAACATCATTCCCTA 3'

As PCR foram realizadas em termociclador *Mastercycler Gradient, Eppendorf (Westbury, NY, USA)* seguindo o seguinte programa⁸⁸:

- Desnaturação inicial a 95° C por 10 minutos.
- 35 ciclos de 30 segundos a 95 °C, 30 segundos à temperatura de anelamento de 55°C, e 30 segundos a 72 °C.
- Extensão final a 72° C por 10 minutos.

Em todas as amplificações, foi incluído um controle negativo (todos os reagentes exceto o DNA). As amostras amplificadas foram aplicadas em gel de agarose ao 2% e coradas com Brometo de Etídio (0,5µL/100 ml), sendo posteriormente submetidas à eletroforese. O gel era observado em transiluminador com luz ultravioleta e fotografado digitalmente por meio do *Kodak EDAS 290* e do programa *Kodak 1D v.3.6.2* (Apêndices C, D).

5.3 - Análise do comprimento dos fragmentos por *Genescan* / *Genotyper*

Para a determinação do comprimento alélico dos polimorfismos do *IGF1* foi realizada uma reação de desnaturação usando 1 µl do produto de PCR, 1 µl de ROX-500 e 12 µl de formamida. Essa reação foi realizada a uma temperatura de 95 °C por 2 minutos e logo foi feita incubação no gelo por 1 minuto. Após desnaturação, as amostras foram submetidas a eletroforese em capilar específico para *Genescan* no seqüenciador *ABI Prism 310 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems, Foster City, USA)*. As condições físicas da eletroforese usando o polímero POP4 foram as seguintes: 5 segundos de tempo de injeção, 24 minutos de corrida eletroforética e intensidade de corrente de 7 a 9 volts. Os resultados do *Genescan* foram avaliados pelo programa de análise de segregação de haplótipos *Genotyper* (Apêndices E, F).

5.4 - Seqüenciamento automatizado

Para a confirmação dos resultados obtidos pela técnica de *Genescan* foi realizado o seqüenciamento automatizado de 15 amostras dos genótipos homocigotos mais frequentes. O número de repetições dinucleotídicas observadas nos cromatogramas foi comparado com o comprimento alélico informado pelo *Genescan* / *Genotyper*.

Para eliminar o excesso de reagentes presente (*primers* e dNTPs) nos produtos de PCR a serem seqüenciados, foi realizada a purificação dos mesmos através de digestão enzimática. A reação de purificação foi realizada com 10 µl do produto de PCR, 1U de exonuclease (*Exonuclease I – Amersham Pharmacia Biotech*) e 1U de fosfatase alcalina (*Shrimp alkaline phosphatase – Amersham*). Cada reação foi incubada em termociclador a 37° C durante 15 minutos e, posteriormente, a 80° C durante 15 minutos.

O DNA, amplificado por PCR e logo purificado, foi seqüenciado pelo método automatizado no sequenciador ABI Prism 310 utilizando-se o Kit ABI Prism® *Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit with AmpliTaq® DNA Polymerase, FS*. A reação de sequenciamento foi realizada em um termociclador GeneAmp 9700 (*Applied Biosystems*). O volume final da reação foi de 20 µL, sendo 5 a 10 ng do produto de PCR purificado, 4 µL do tampão do Kit, contendo, além do tampão, dNTPs e ampli Taq polimerase, 5 pmol do *primer antisense* e água DEPC. Essas amostras foram submetidas a 25 ciclos de: 96° C por 10 segundos, 50° C por 5 segundos e 60° C por 240 segundos.

Após a reação de sequenciamento, as amostras foram purificadas utilizando-se isopropanol. Depois de purificados esses produtos foram liofilizados e então ressuspensos em 20 µL de TSR (Template Supression Reagent ABI Prism), desnaturados durante 5 minutos a 95° C e após, imersos em gelo por mais 5 minutos, quando então foram submetidos à eletroforese em sequenciador automático (Apêndices G, H).

Após o sequenciamento, os cromatogramas foram comparados com a seqüência normal do gene *IGF1*, depositadas no GENBANK com o número de referência NT_029419.12.

6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado para cada um dos dois polimorfismos estudados no total de indivíduos e em cada um dos subgrupos fenotípicos (PIG, AIG e GIG) usando o teste de Qui-quadrado.

Para verificar a possível associação entre o genótipo dos polimorfismos do *IGF1* e o tamanho ao nascimento foram comparadas as frequências genotípicas entre os três grupos fenotípicos PIG, AIG, GIG através do teste Qui-quadrado. Quando os pressupostos necessários para a utilização do teste Qui-quadrado não foram cumpridos, foi utilizado o teste exato de Fisher.

Com o objetivo de determinar possíveis associações entre os polimorfismos estudados e as características fenotípicas dos indivíduos nas diferentes etapas da vida foi utilizada a análise de variância (ANOVA) em duas vias. Cada desfecho fenotípico foi considerado como variável dependente em análises separadas. Como

variável independente foi considerada a interação entre o genótipo de cada polimorfismo e o tamanho ao nascimento. Para que o modelo de ANOVA fosse validado, observou-se a distribuição dos resíduos de cada variável. Foi necessária a transformação logarítmica das concentrações plasmáticas de IGF-I, pois os resíduos dessa variável não apresentaram distribuição normal, com média 0 e variância constante. Quando pelo menos um par de médias foi diferente (hipótese nula da ANOVA), foram utilizados o pós-teste de Tukey ou os contrastes ortogonais para a comparação dessas médias. Foi considerado significativo o valor $p < 0,05$.

Todas as associações genótipo-fenótipo foram analisadas de acordo com os modelos genéticos co-dominante, dominante e recessivo¹⁰³. O valor p , *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança foram calculados para cada caso. O modelo genético co-dominante analisou o genótipo dividido nas três categorias possíveis: homocigoto comum, heterocigoto e homocigoto variante. Os outros modelos analisaram o genótipo dividido em dois subgrupos: a soma dos homocigotos variantes e heterocigotos vs. homocigotos comuns no modelo dominante e a soma dos homocigotos comuns e heterocigotos vs. homocigotos variantes no modelo recessivo.

O cálculo da amostra de indivíduos controles foi realizado aleatoriamente sem reposição, usando como pressupostos OR de 2, 12% de frequência de homocigotos variantes do polimorfismo *IGF1 737.738*⁷⁸ e probabilidade de erro tipo 1 de 5%, o qual resultou num poder estatístico de 80%. Todas as análises foram feitas com ajuda do programa S.A.S.

7 - CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os participantes da coorte foram informados dos objetivos do estudo, do tipo de exames aos quais seriam submetidos, que os resultados seriam mantidos sobre sigilo e que, se fosse por eles permitido, seria estocada uma amostra de sangue para estudos futuros. Foi elaborado um termo de consentimento informado que foi devidamente assinado pelos participantes. Tanto o estudo de coorte “Da saúde perinatal à saúde do adulto jovem” quanto o presente estudo foram submetidos à análise pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e ambos aprovados sob os pareceres 7606/1999 e 7800/2006, respectivamente.

RESULTADOS

1 - CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DOS INDIVÍDUOS

1.1 – Características fenotípicas ao nascimento

A tabela 4 apresenta as características dos indivíduos estudados, incluindo o peso, o comprimento e a idade gestacional ao nascimento. O escore Z de peso ao nascimento dos indivíduos PIG esteve abaixo de -2 DP da média para idade e sexo e foi significativamente inferior ao dos indivíduos AIG ($-2,03 \pm 0,52$ vs. $-0,22 \pm 0,72$; $p < 0,01$). A média do escore Z de peso dos indivíduos GIG foi significativamente superior a média do grupo AIG ($1,80 \pm 0,53$ vs. $-0,22 \pm 0,72$; $p < 0,01$).

Tabela 4 - Características fenotípicas ao nascimento segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Variável	PIG (1) n=199	AIG (2) n=398	GIG (3) n=117	ANOVA p valor	Pós-Teste p valor
Escore Z					(1) x (2): $p < 0,01$
Peso	$-2,03 \pm 0,52$	$-0,22 \pm 0,72$	$1,80 \pm 0,53$	$< 0,01$	(3) x (2): $p < 0,01$
Nascer					(1) x (3): $p < 0,01$
Escore Z					(1) x (2): $p < 0,01$
Comprimento	$-1,99 \pm 0,95$	$-0,64 \pm 1,03$	$0,66 \pm 1,05$	$< 0,01$	(3) x (2): $p < 0,01$
Nascer					(1) x (3): $p < 0,01$
IG	$39,3 \pm 1,7$	$38,9 \pm 1,9$	$38,9 \pm 1,7$	0,37	NS
Índice					(1) x (2): $p < 0,01$
Ponderal	$2,4 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,3$	$< 0,0001$	(3) x (2): $p < 0,01$
de Rohrer					(1) x (3): $p < 0,01$

Valores expressos em média \pm desvio-padrão; **IG**: Idade Gestacional; **NS**: Não significante.

Os indivíduos PIG nasceram com comprimento significativamente inferior ao dos indivíduos AIG (escore Z: $-1,99 \pm 0,95$ vs. $-0,64 \pm 1,03$; $p < 0,01$). Os integrantes do grupo GIG apresentaram uma média de comprimento ao nascimento significativamente superior à dos indivíduos AIG ($0,66 \pm 1,05$ vs. $-0,64 \pm 1,03$, $p < 0,01$). Não houve diferença significativa ($p = 0,37$) na idade gestacional ao nascimento entre indivíduos PIG ($39,3 \pm 1,72$), AIG ($38,9 \pm 1,9$) e GIG ($38,9 \pm 1,7$). O IP de Rohrer foi menor nos indivíduos PIG do que nos AIG ($2,4 \pm 0,29$ vs. $2,8 \pm 0,29$ g/cm³; $p < 0,01$), por

sua vez, os indivíduos GIG, apresentaram esta medida significativamente maior que a dos controles ($3,0 \pm 0,33$ vs. $2,8 \pm 0,29$ g/cm³; $p < 0,01$).

1.1 a - Estimativa da composição corporal ao nascimento

A estimativa da composição corporal ao nascimento foi avaliada através do percentil do IP de Rohrer. A tabela 5 mostra que 76,3% dos indivíduos PIG foram simétricos, enquanto que 22,6% deles foram assimétricos. Dentre os indivíduos AIG, 89,7% tiveram composição corporal simétrica, enquanto que 1,5% apresentaram IP menor que o percentil 10 e 8,8% mostrou IP maior que o percentil 90. No grupo GIG, 61,5% dos indivíduos apresentaram composição corporal simétrica e 38,5% nasceram com peso elevado em relação ao comprimento, estes últimos indivíduos são considerados como GIG assimétricos.

Tabela 5 – Estimativa da composição corporal ao nascimento segundo o IP de Rohrer

Tamanho ao nascer	Percentil de Índice Ponderal de acordo com IG		
	< 10	10-90	≥ 90
PIG (n=199)	45 (22,6%)	152 (76,3%)	2 (1,1%)
AIG (n=398)	6 (1,5%)	357 (89,7%)	35 (8,8%)
GIG (n=117)	0	72 (61,5%)	45 (38,5%)

IG: Idade gestacional

1.2 - Evolução dos parâmetros antropométricos nos três momentos estudados

Na etapa escolar a idade média de avaliação foi de 116,9 meses de vida (9,7 anos). Dos 88 indivíduos nascidos PIG avaliados nesta fase, 39 (44,3%) foram do sexo feminino. No grupo AIG, 235 indivíduos foram reavaliados, sendo 130 (55,3%) do sexo feminino. Dentre os indivíduos classificados como GIG, foram reavaliados 64 indivíduos sendo 36 (56,2%) do sexo feminino. Não houve diferença na distribuição de indivíduos por sexo nos três grupos fenotípicos estudados ($\chi^2=3,4$; $p=0,2$). As características ao nascimento deste subgrupo de indivíduos avaliados aos 9-10 anos (n=387) não diferiram dos indivíduos sem avaliação nessa idade (Apêndice I).

1.2 a - Avaliação antropométrica aos 9-10 anos

A tabela 6 resume a evolução dos parâmetros antropométricos dos 387 indivíduos avaliados nos três momentos. Aos 9-10 anos, não houve diferença entre o escore Z de peso de indivíduos nascidos PIG e AIG ($-0,52 \pm 1,12$ vs. $-0,16 \pm 1,21$; $p=0,23$). Entretanto, nesta idade, os PIG apresentaram estatura significativamente inferior à dos AIG (escore Z: $-0,60 \pm 0,94$ vs. $-0,09 \pm 1,04$; $p<0,01$). O grupo GIG permaneceu com peso e estatura maior que o grupo controle (escore Z: $0,42 \pm 0,90$ vs. $-0,16 \pm 1,21$; $p<0,01$ e $0,35 \pm 0,92$ vs. $-0,09 \pm 1,04$; $p=0,02$; respectivamente). Não houve diferenças entre o escore Z de IMC aos 9-10 anos de indivíduos PIG, AIG e GIG ($p=0,06$).

1.2 b - Padrão de crescimento do nascimento até os 9-10 anos

O padrão de crescimento do nascimento aos 9-10 anos foi obtido pela variação do escore Z de peso e estatura (Δ escore Z) entre estes dois momentos da vida (Tabela 6). Houve diferenças significativas entre os indivíduos nascidos PIG e GIG quando comparados com indivíduos controles nascidos AIG. Enquanto nos indivíduos PIG e AIG houve incremento no escore Z de peso e estatura entre o nascimento e os 9-10 anos, no grupo GIG houve redução desses valores (Gráficos 1 e 2). O incremento no escore Z de peso e estatura foi maior nos indivíduos PIG do que nos AIG ($1,45 \pm 1,16$ vs. $0,07 \pm 1,89$; $p<0,01$ e $1,38 \pm 1,38$ vs. $0,62 \pm 1,53$; $p=0,03$; respectivamente). Os Δ escores Z de peso e estatura dos indivíduos GIG foram significativamente diferentes dos valores apresentados pelos controles AIG ($-1,35 \pm 1,00$ vs. $0,07 \pm 1,18$; $p<0,01$ e $-0,45 \pm 1,26$ vs. $0,62 \pm 1,53$; $p<0,01$; respectivamente).

1.2 c - Padrão de crescimento linear dos 9-10 anos até os 23-25 anos

O padrão de crescimento linear dos 9-10 anos até os 23-25 anos foi avaliado no subgrupo de 88 indivíduos nascidos PIG, 235 nascidos AIG e 64 nascidos GIG pela mudança do escore Z de estatura entre esses dois momentos (Tabela 6). A diferença do primeiro período avaliado (Gráficos 1 e 2), após os 9/10 anos não houve diferenças significativas entre o padrão de crescimento linear de indivíduos nascidos PIG quando comparados com AIG (Δ escore Z estatura: $-0,32 \pm 0,16$ vs. $-0,09 \pm 0,80$; $p=0,33$), nem entre os indivíduos nascidos GIG quando comparados com os controles AIG (Δ escore Z estatura: $0,32 \pm 0,45$ vs. $-0,09 \pm 0,80$; $p=0,21$).

Tabela 6 – Evolução dos parâmetros antropométricos de indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG nos três momentos do estudo

Parâmetro antropométrico	PIG (1) n=88	AIG (2) n=235	GIG (3) n=64	ANOVA Valor p	Pós-teste Valor p
Peso Nascer	-1,97 ± 0,43	-0,23 ± 0,71	1,76 ± 0,34	<0,01	(1) x (2): <0,01 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): <0,01
Peso 9/10 anos	-0,52 ± 1,12	-0,16 ± 1,21	0,42 ± 0,90	<0,01	(1) x (2): 0,23 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): <0,01
Estatura nascer	-1,98 ± 0,95	-0,72 ± 1,07	0,79 ± 1,98	<0,01	(1) x (2): <0,01 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): <0,01
Estatura 9/10 anos	-0,60 ± 0,94	-0,09 ± 1,04	0,35 ± 0,92	<0,01	(1) x (2): <0,01 (3) x (2): 0,02 (1) x (3): <0,01
Estatura 23/25 anos	-0,92 ± 2,01	-0,18 ± 0,20	0,68 ± 0,57	<0,01	(1) x (2): <0,01 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): <0,01
IMC aos 9/10 anos	-0,28 ± 1,04	-0,12 ± 1,27	0,37 ± 0,91	0,06	NS
Δ Escore Z Peso (0→9/10)	1,45 ± 1,16	0,07 ± 1,89	-1,35 ± 1,00	<0,01	(1) x (2): p<0,01 (3) x (2): p<0,01 (1) x (3): p<0,01
Δ Escore Z Estatura (0→9/10)	1,38 ± 1,38	0,62 ± 1,53	-0,45 ± 1,26	<0,01	(1) x (2): 0,03 (3) x (2): p<0,01 (1) x (3): p<0,01
Δ Escore Z Estatura (9/10→23/25)	-0,32 ± 0,16	-0,09 ± 0,80	0,32 ± 0,45	<0,01	(1) x (2): 0,33 (3) x (2): 0,21 (1) x (3): <0,01

Valores expressos em média ± desvios-padrão do escore Z; **NS**: Não significante; **IMC**: Índice de Massa Corporal. **Δ Escore Z (0→9/10)**: Delta do escore Z entre o nascimento e os 9-10 anos.

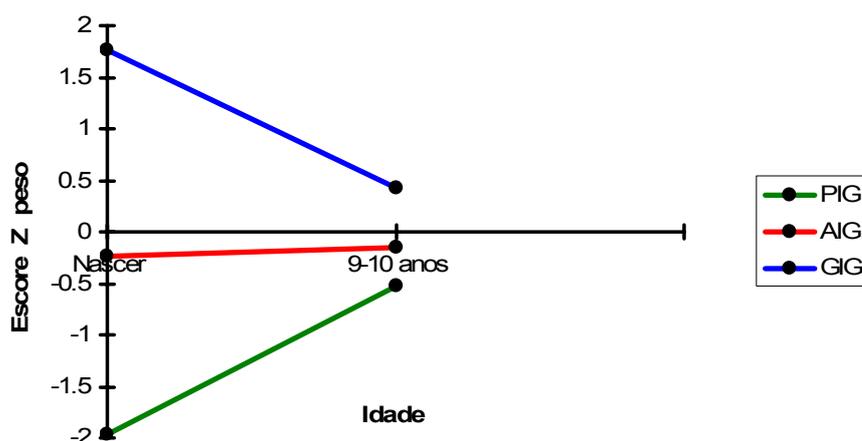


Gráfico 1 – Evolução do peso do nascimento aos 9-10 anos em indivíduos PIG, AIG e GIG

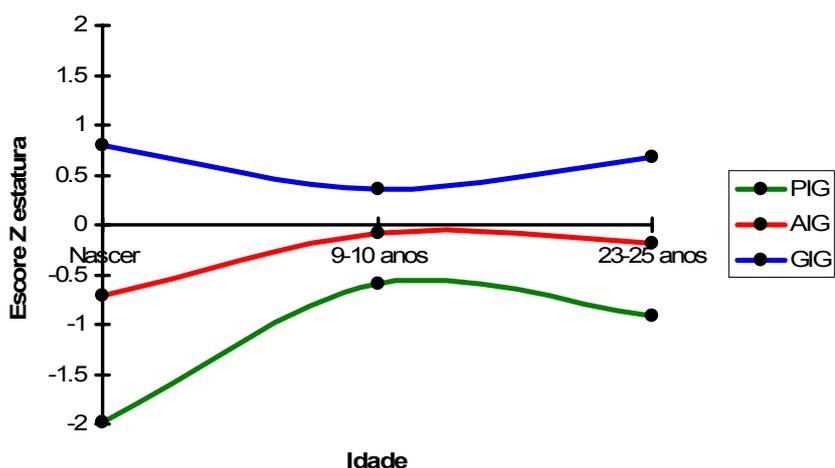


Gráfico 2 – Evolução do peso do nascimento aos 9-10 anos em indivíduos PIG, AIG e GIG

1.3- *Catch-up* dos indivíduos nascidos Pequenos para a Idade Gestacional

1.3 a - *Catch-up* Estatural

Dos 88 indivíduos PIG avaliados na idade de 9-10 anos, 8 (9,0%) permaneceram com estatura abaixo de -2 DP da média para sexo e idade (Gráfico 3). Na idade de 23-25 anos, 35 (17,6%) indivíduos PIG permaneceram abaixo de -2 DP (Gráfico 4).

Quando a presença de *catch-up* foi avaliada segundo o critério proposto por Ong *et al.*, observamos que 68 indivíduos PIG (77,2%) experimentaram *catch-up* de estatura até os 9-10 anos. (Gráfico 5). A análise do Δ do escore Z de estatura entre o os 9-10 anos e os 23-25 anos demonstrou que apenas 8 (9,1%) realizaram *catch-up* de estatura nesse período (Gráfico 6).

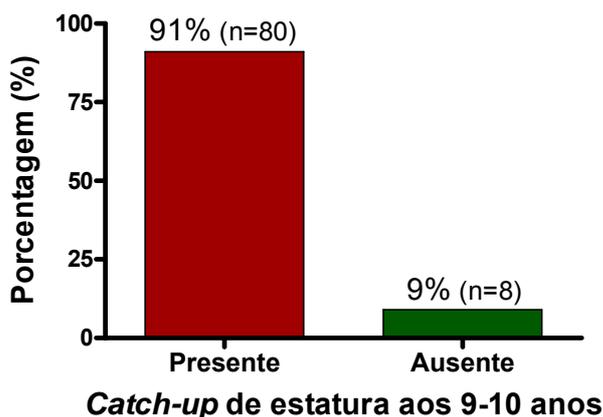


Gráfico 3 – Distribuição de indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural avaliado aos 9-10 anos (critério tradicional)

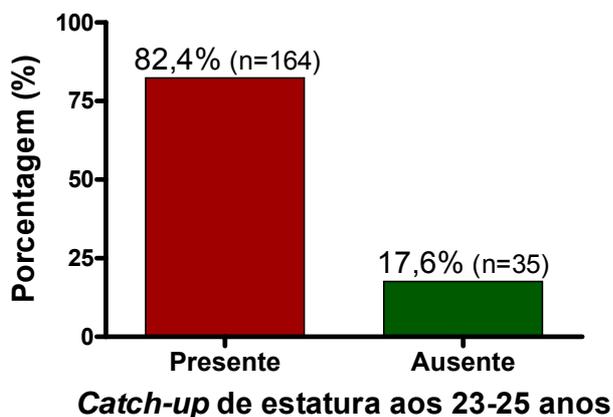


Gráfico 4 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural avaliado aos 23-25 anos (critério tradicional)

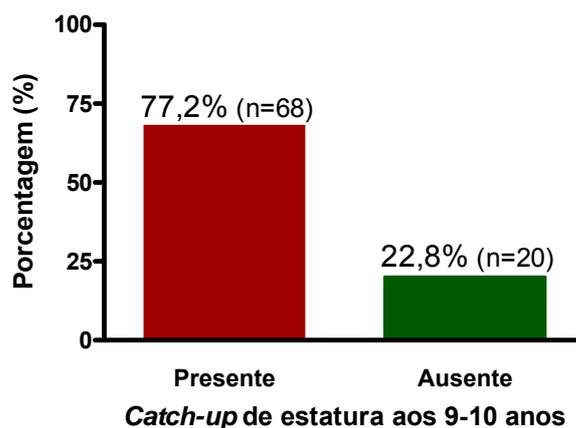


Gráfico 5 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural avaliado aos 9-10 anos (critério de Ong *et al.*⁸)

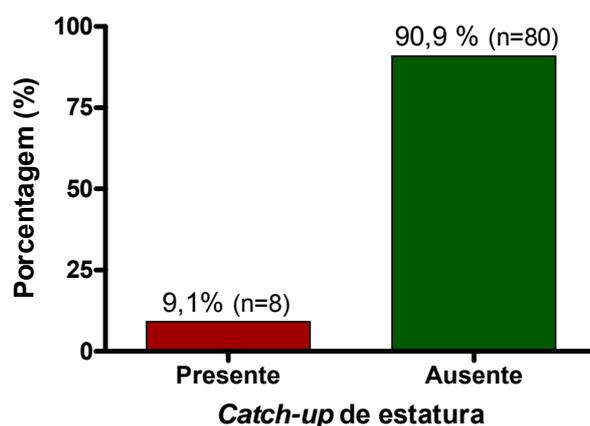


Gráfico 6 – Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural entre os 9-10 anos e os 23-25 anos (critério de Ong *et al.*⁸)

1.3 b - *Catch-up* Ponderal

Dos 88 indivíduos PIG avaliados na idade escolar, apenas 7 (7,9%) permaneceram abaixo de -2 DP da média de peso para a idade e sexo (Gráfico 7). Quando a análise do *catch-up* de peso foi realizada através do Δ do escore Z de peso entre o nascimento e os 9-10 anos observou-se que 23 (26,1%) não realizaram recuperação ponderal (Gráfico 8).

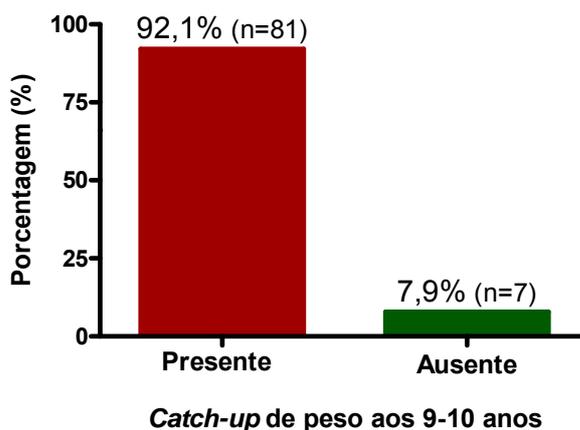


Gráfico 7 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal avaliado aos 9-10 anos (critério tradicional)

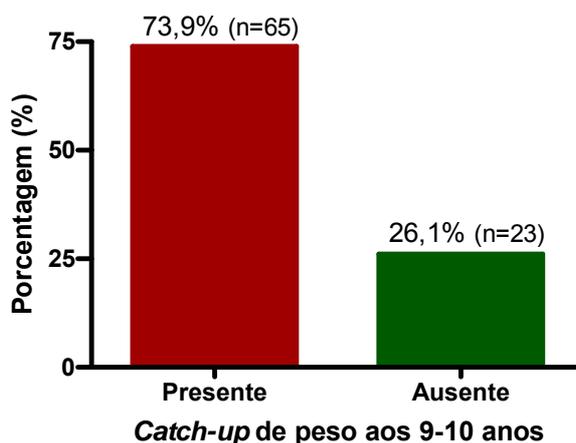


Gráfico 8 - Distribuição dos indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal avaliado aos 9-10 anos (critério de Ong *et al.* ⁸)

1.4 - *Catch-down* dos indivíduos nascidos Grandes para a Idade Gestacional

1.4 a - *Catch-down* Estatural

Quando avaliado o Δ do escore Z de estatura entre o nascimento e os 9-10 anos, observou-se que 35 (54,7%) indivíduos não realizaram *catch-down* de estatura nos primeiros 9-10 anos de vida (Gráfico 9). Esse valor aumenta quando o fenômeno de *catch-down* foi analisado através do Δ do escore Z de estatura entre os

9-10 anos e os 23-25 anos, pois 53 (82,8%) dos indivíduos apresentaram Δ do escore Z acima de - 0,67 pontos (Gráfico 10).

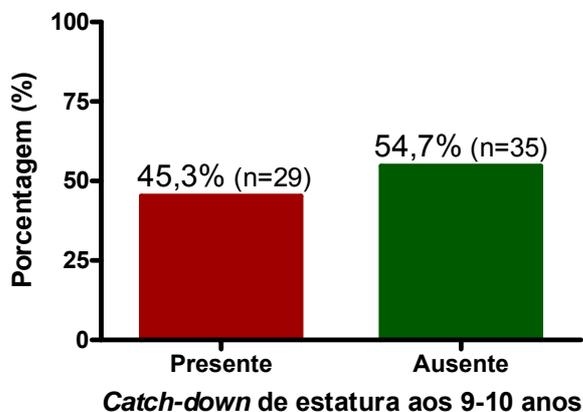


Gráfico 9 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Estatural avaliado na idade de 9-10 anos (critério de Ong *et al.* ⁸)

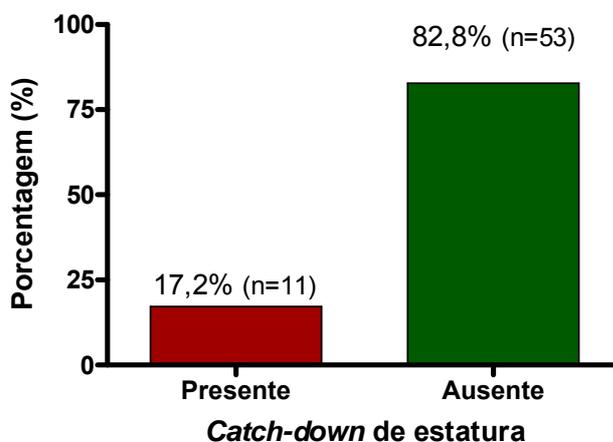


Gráfico 10 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Estatural entre os 9-10 anos e os 23-25 anos (critério de Ong *et al.* ⁸)

1.4 b - *Catch-down* Ponderal

Dos 64 indivíduos GIG reavaliados na idade de 9-10 anos, em 14 (21,9%) não houve mudança significativa do escore Z de peso entre o nascimento e os 9-10 anos. (Gráfico 11).

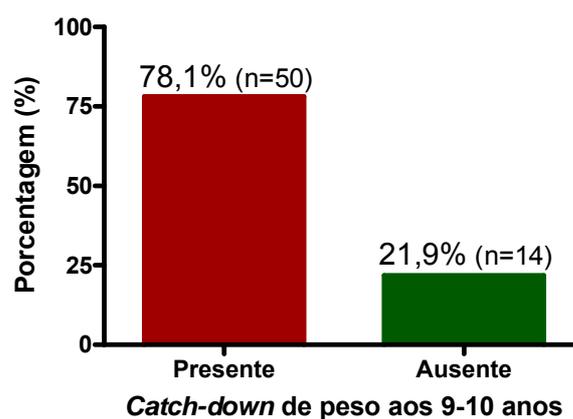


Gráfico 11 - Distribuição dos indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Ponderal aos 9-10 anos (critério de Ong *et al.* ⁸)

1.5 – Características fenotípicas aos 23-25 anos

1.5 a - Estatura Final, Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal

A tabela 7 apresenta os parâmetros antropométricos estudados na idade de 23-25 anos. A estatura final dos indivíduos nascidos PIG foi significativamente menor que a dos AIG (escore Z: $-0,85 \pm 1,28$ vs. $-0,14 \pm 1,48$; $p < 0,01$). Por outro lado, a estatura final dos indivíduos GIG foi significativamente maior que a dos indivíduos AIG (escore Z: $0,60 \pm 1,54$ vs. $-0,14 \pm 1,48$; $p < 0,01$).

O IMC dos indivíduos GIG foi significativamente superior ao IMC dos AIG ($25,6 \pm 4,8$ vs. $23,5 \pm 4,4$ Kg/m²; $p = 0,03$) e ao IMC dos PIG ($25,6 \pm 4,8$ vs. $23,4 \pm 4,7$ Kg/m²; $p = 0,02$), respectivamente. Entretanto, não encontramos diferença entre o IMC dos indivíduos PIG quando comparados com indivíduos nascidos AIG ($23,4 \pm 4,7$ vs. $23,5 \pm 4,4$ Kg/m²; $p = 0,87$).

A circunferência abdominal aos 23-25 anos dos indivíduos nascidos PIG não diferiu da dos indivíduos AIG (79 ± 13 vs. 80 ± 12 cm; $p = 0,54$). Entretanto, os GIG apresentaram circunferência abdominal significativamente superior à dos controles AIG (85 ± 13 vs. 80 ± 12 cm; $p < 0,01$) e à dos indivíduos PIG (85 ± 13 vs. 79 ± 13 cm; $p = 0,03$), respectivamente.

Tabela 7 – Parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo a classificação do peso para a idade gestacional

Variável	PIG (1) n=199	AIG (2) n=398	GIG (3) n=117	ANOVA Valor p	Pós-teste Valor p
Escore Z estatura	-0,85 ± 1,28	-0,14 ± 1,48	0,60 ± 1,54	<0,01	(1) x (2): <0,01 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): <0,01
Índice Massa Corporal (Kg/m²) *	23,4 ± 4,7	23,5 ± 4,4	25,6 ± 4,8	<0,01	(1) x (2): 0,87 (3) x (2): 0,03 (1) x (3): 0,02
Circunferência * Abdominal (cm)	79 ± 13	80 ± 12	85 ± 13	<0,01	(1) x (2): 0,54 (3) x (2): <0,01 (1) x (3): 0,03
Pressão Arterial ** Sistólica (mmHg)	118 ± 15	116 ± 14	120 ± 15	0,01	(1) x (2): <0,01 (2) x (3): 0,02 (1) x (3): 0,94
Pressão Arterial ** Diastólica (mmHg)	71 ± 9	69 ± 8	72 ± 10	0,04	(1) x (2): 0,24 (2) x (3): 0,02 (1) x (3): 0,19

Valores expressos em média ± desvios-padrão; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas por sexo, estatura e circunferência abdominal.

1.5 b - Pressão arterial aos 23-25 anos

Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional aparecem comparados na tabela 7. Embora não tenha havido diferença significativa entre a pressão arterial diastólica de indivíduos nascidos PIG e AIG (71±9 vs. 69±8 mmHg; p=0,24), os PIG apresentaram pressão arterial sistólica significativamente superior à dos controles AIG (118±14 vs. 116±14 mmHg; p<0,01). Os indivíduos GIG apresentaram pressão arterial sistólica (120±15 vs. 116±14 mmHg; p=0,02) e diastólica (72±10 vs. 69±8 mmHg; p=0,02) significativamente superiores aos valores encontrados em indivíduos nascidos AIG.

1.5 c - Parâmetros metabólicos aos 23-25 anos

A tabela 8 descreve os parâmetros metabólicos avaliados aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional. Os indivíduos nascidos PIG apresentaram índice HOMA IR superior ao dos indivíduos controles ($1,45 \pm 1,36$ vs. $1,33 \pm 1,13$; $p=0,01$). De modo similar, o HOMA IR de indivíduos GIG foi superior ao de indivíduos AIG ($1,38 \pm 1,35$ vs. $1,33 \pm 1,13$; $p=0,01$). Quando comparados os valores do HOMA IR entre indivíduos PIG e GIG, observou-se menor sensibilidade insulínica em PIG do que em GIG ($1,45 \pm 1,3$ vs. $1,38 \pm 1,35$; $p=0,01$).

Não encontramos diferenças significativas entre indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG em relação ao IGF-I plasmático, glicemia e insulinemia em jejum, Índice Quicki, lipidograma e fibrinogênio plasmático avaliados aos 23-25 anos.

Tabela 8 – Parâmetros metabólicos aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Variável	PIG (1) n=199	AIG (2) n=398	GIG (3) n=117	ANOVA Valor p	Pós-teste Valor p
Log IGF-I *	5,1 ± 0,4	5,5 ± 0,4	5,6 ± 0,4	0,24	NS
IGF-I (ng/mL)	(243 ± 122)	(246 ± 130)	(248 ± 129)		
Glicose (mg/dL) **	83 ± 9	85 ± 19	84 ± 9	0,95	NS
Insulina (μU/mL) **	6,9 ± 5,6	6,5 ± 4,8	6,6 ± 6,1	0,43	NS
HOMA IR **	1,45 ± 1,26	1,33 ± 1,12	1,38 ± 1,35	0,04	(1) x (2): 0,01 (2) x (3): 0,01 (1) x (3): 0,01
Quicki **	0,39 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,40 ± 0,06	0,41	NS
CT (mg/dL) **	166 ± 35	165 ± 35	167 ± 32	0,78	NS
Colesterol HDL (mg/dL) **	48 ± 13	49 ± 13	47 ± 12	0,18	NS
Colesterol LDL (mg/dL) **	104 ± 71	100 ± 54	110 ± 87	0,27	NS
Triglicérides (mg/dL) **	89 ± 53	92 ± 78	96 ± 58	0,50	NS
Fibrinogênio (mg/dL) **	295 ± 81	297 ± 65	305 ± 76	0,58	NS

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; **CT**: Colesterol Total; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

1.6 - Parâmetros antropométricos, clínicos e metabólicos aos 23-25 anos de indivíduos nascidos PIG e GIG, segundo o IP de Rohrer ao nascimento

As tabelas 9 e 10 descrevem os fatores de risco cardiometabólico e a estatura final de indivíduos nascidos PIG e GIG, respectivamente, segundo o IP de Rohrer. Não houve diferenças entre os fatores avaliados aos 23-25 anos entre indivíduos PIG simétricos e assimétricos. Adicionalmente, não houve diferenças significativas entre os fatores de risco cardiometabólico de indivíduos nascidos GIG assimétricos quando comparados com os GIG simétricos. Entretanto, encontramos tendência à maior estatura final nos GIG simétricos (Escore Z: $0,82 \pm 1,55$ vs. $0,25 \pm 1,47$; $p=0,05$) quando comparados com os GIG assimétricos. Os indivíduos GIG simétricos apresentaram maior estatura final que os indivíduos nascidos AIG (escore Z: $0,82 \pm 1,55$ vs. $-0,14 \pm 1,48$; $p < 0,0001$).

Tabela 9 – Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos de indivíduos nascidos PIG segundo o Índice Ponderal de Rohrer ao nascimento

Parâmetro	Índice Ponderal de Rohrer		Valor p
	Assimétrico (n=45)	Simétrico (n=152)	
Escore Z estatura	$-0,73 \pm 1,26$	$-0,88 \pm 1,44$	0,53
IMC (Kg/m ²) *	$23,5 \pm 4,5$	$23,5 \pm 4,8$	0,82
CA (cm) *	79 ± 13	80 ± 12	0,65
PA Sistólica (mmHg) **	115 ± 14	118 ± 14	0,27
PA Diastólica (mmHg) **	70 ± 9	70 ± 9	0,61
Log IGF-I *	$5,07 \pm 0,48$	$5,14 \pm 0,42$	0,50
IGF-I (ng/mL)	(299 ± 145)	(314 ± 128)	
Glicose (mg/dL) **	81 ± 10	84 ± 8	0,10
Insulina (μIU/mL) **	$6,6 \pm 5,0$	$6,9 \pm 5,5$	0,92
HOMA IR **	$1,37 \pm 1,24$	$1,48 \pm 1,27$	0,90
Quicki **	$0,39 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,05$	0,93
Colesterol Total (mg/dL) **	166 ± 40	165 ± 33	0,59
Colesterol HDL (mg/dL) **	47 ± 12	48 ± 12	0,63
Colesterol LDL (mg/dL) **	100 ± 32	99 ± 29	0,81
Triglicérides (mg/dL) **	94 ± 58	88 ± 54	0,35
Fibrinogênio (mg/dL) **	320 ± 108	288 ± 63	0,24

Valores expressos em média \pm desvios-padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CA**: Circunferência abdominal; **PA**: Pressão Arterial; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

Tabela 10 – Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos de indivíduos nascidos GIG segundo o Índice Ponderal de Rohrer ao nascimento

Parâmetro	Índice Ponderal de Rohrer		Valor p
	Assimétrico (n=45)	Simétrico (n=72)	
Escore Z estatura	0,25 ± 1,47	0,82 ± 1,55	0,052
IMC (Kg/m ²) *	25,3 ± 4,2	26,0 ± 5,2	0,97
CA (cm) *	83 ± 12	86 ± 12	0,39
PA Sistólica (mmHg) **	116 ± 14	120 ± 15	0,10
PA Diastólica (mmHg) **	71 ± 9	73 ± 11	0,64
Log IGF-I *	5,04 ± 0,43	5,07 ± 0,38	0,71
IGF-I (ng/mL)	(281 ± 124)	(287 ± 116)	
Glicose (mg/dL) **	82 ± 9	84 ± 8	0,36
Insulina (µU/mL) **	6,2 ± 4,4	6,5 ± 6,1	0,64
Índice HOMA IR **	1,29 ± 0,96	1,27 ± 1,20	0,55
Índice Quicki **	0,40 ± 0,06	0,39 ± 0,06	0,81
Colesterol Total (mg/dL) **	166 ± 28	168 ± 34	0,76
Colesterol HDL (mg/dL) **	47 ± 11	46 ± 12	0,51
Colesterol LDL (mg/dL) **	99 ± 23	102 ± 27	0,52
Triglicérides (mg/dL) **	92 ± 41	91 ± 49	0,54
Fibrinogênio (mg/dL) **	307 ± 69	303 ± 80	0,49

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CA**: Circunferência abdominal; **PA**: Pressão Arterial; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

1.7 – Influência do *Catch-up* Ponderal durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos PIG

Os 88 indivíduos PIG avaliados na idade de 9-10 anos foram subdivididos segundo a presença de *catch-up* de peso; os parâmetros de risco cardiometabólico e a estatura aos 23-25 anos foram comparados entre ambos os subgrupos. A ocorrência de *catch-up* de peso foi considerada, usando-se o critério de Ong *et al.*⁸ (Tabela 11).

Tabela 11 – Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura aos 23-25 anos em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal avaliado aos 9-10 anos

Fator de Risco Cardiometabólico	<i>Catch-up</i> Ponderal		Valor p †	Valor p ‡
	Presente (n=65)	Ausente (n=23)		
Escore Z estatura	-0,78 ± 1,23	-1,31 ± 1,06	0,07	0,0002
IMC (Kg/m ²) *	23,4 ± 4,5	23,0 ± 2,7	0,70	0,45
CA (cm) *	79 ± 12	77 ± 9	0,59	0,001
PA Sistólica (mmHg) **	119 ± 14	116 ± 16	0,36	0,66
PA Diastólica (mmHg) **	71 ± 9	70 ± 9	0,82	0,92
Log IGF-I *	5,15 ± 0,43	5,04 ± 0,40	0,29	0,19
IGF-I (ng/mL)	(316 ± 130)	(278 ± 124)		
Glicemia (mg/dL) **	84 ± 7	82 ± 7	0,36	0,33
Insulinemia (µIU/ml) **	6,6 ± 5,9	7,1 ± 5,8	0,54	0,67
HOMA IR **	1,36 ± 0,65	1,38 ± 0,65	0,70	0,40
Quicki **	0,38 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,004	0,10
Colesterol Total (mg/dL) **	171 ± 39	150 ± 24	0,02	0,23
Colesterol HDL (mg/dL) **	74 ± 14	52 ± 13	0,21	0,80
Colesterol LDL (mg/dL) **	103 ± 33	86 ± 21	0,02	0,16
Triglicérides (mg/dL) **	100 ± 66	62 ± 26	0,003	0,75
Fibrinogênio (mg/dL) **	304 ± 101	282 ± 85	0,19	0,68

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CA**: Circunferência abdominal; **PA**: Pressão Arterial; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; valor p †: PIG com *catch-up* vs. PIG sem *catch-up*; valor p ‡: PIG sem *catch-up* vs. AIG; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

Os indivíduos PIG que realizaram *catch-up* de peso apresentaram índice Quicki menor que aqueles que não realizaram recuperação ponderal (0,38±0,05 vs. 0,42±0,05; p=0,004). Adicionalmente, os PIG com *catch-up* ponderal apresentaram concentrações plasmáticas de colesterol total (171±39 vs. 150±24 mg/dL; p=0,02), LDL (103±33 vs. 86±21 mg/dL; p=0,02) e triglicérides (100±66 vs. 62±26 mg/dL; p=0,003) superiores ao subgrupo sem recuperação de peso. Os indivíduos PIG com *catch-up* ponderal até os 9-10 anos apresentaram tendência a maior estatura final que aqueles sem *catch-up* (escore Z: -0,78±1,23 vs. -1,31±1,06; p=0,07). Não houve diferenças significativas entre ambos os subgrupos de indivíduos PIG em relação aos outros parâmetros estudados. Por outro lado, excetuando a menor estatura (escore Z: -1,31±1,06 vs. -0,1±1,4; p=0,0002) e menor circunferência abdominal

(77,3±8,6 vs. 80,3±11,9 cm; p=0,001), os indivíduos PIG que não realizaram *catch-up* ponderal até os 9-10 anos não diferiram dos controles AIG nos outros parâmetros avaliados.

1.8 - Influência do *Catch-up* Estatural durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos PIG

A tabela 12 sumariza os fatores de risco cardiometabólico e a estatura na idade de 23-25 anos, nos indivíduos PIG divididos em dois subgrupos segundo a ocorrência de *catch-up* de estatura avaliado aos 9-10 anos segundo o critério de Ong *et al*⁸. Não houve diferenças significativas nos parâmetros antropométricos, clínicos e metabólicos estudados entre ambos os subgrupos.

Tabela 12 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural avaliado aos 9-10 anos

Fator de Risco Cardiometabólico	<i>Catch-up</i> Estatural		Valor p
	Presente (n=68)	Ausente (n=20)	
Escore Z estatura	-0,83 ± 1,23	-1,24 ± 1,06	0,17
IMC (Kg/m ²) *	23,4 ± 4,5	22,9 ± 2,8	0,63
CA (cm) *	79 ± 12	77 ± 9	0,57
PA Sistólica (mmHg) **	119 ± 14	114 ± 15	0,17
PA Diastólica (mmHg) **	71 ± 9	70 ± 10	0,61
Log IGF-I *	5,1 ± 0,4	4,8 ± 0,5	0,29
IGF-I (ng/mL)	(315 ± 127)	(271 ± 134)	
Glicose (mg/dL) **	84 ± 7	83 ± 8	0,58
Insulina (µU/mL) **	6,6 ± 5,8	7,3 ± 6,1	0,49
HOMA IR **	1,35 ± 1,21	1,54 ± 1,40	0,56
Quicki **	0,39 ± 0,06	0,38 ± 0,05	0,42
Colesterol Total (mg/dL) **	166 ± 36	165 ± 38	0,93
Colesterol HDL (mg/dL) **	49 ± 14	50 ± 13	0,60
Colesterol LDL (mg/dL) **	99 ± 31	96 ± 31	0,67
Triglicérides (mg/dL) **	90 ± 64	92 ± 50	0,86
Fibrinogênio (mg/dL) **	296 ± 99	306 ± 93	0,71

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CA**: Circunferência abdominal; **PA**: Pressão Arterial; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

1.9 - Influência do *Catch-down* Ponderal durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos GIG

A tabela 13 mostra que indivíduos nascidos GIG sem desaceleração ponderal significativa até os 9-10 anos apresentaram maior IMC ($29,4 \pm 4,0$ vs. $24,9 \pm 4,1$ Kg/m²; $p=0,0007$), circunferência abdominal (94 ± 11 vs. 84 ± 13 cm; $p=0,008$) e pressão arterial diastólica (77 ± 7 vs. 72 ± 11 mmHg; $p=0,04$) aos 23-25 anos do que aqueles com *catch-down* ponderal. Não houve diferenças nos outros parâmetros avaliados entre ambos os subgrupos de indivíduos nascidos GIG. Adicionalmente, os indivíduos GIG com *catch-down* de peso apresentaram maior estatura final (escore Z: $0,63 \pm 1,7$ vs. $-0,1 \pm 1,4$; $p=0,02$), IMC ($24,9 \pm 4,1$ vs. $23,5 \pm 4,4$ kg/m²; $p=0,01$) e circunferência abdominal (84 ± 13 vs. 80 ± 12 cm; $p=0,04$) do que os controles AIG.

Tabela 13 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Ponderal avaliado aos 9-10 anos

Fator de Risco Cardiometabólico	<i>Catch-down</i> Ponderal		Valor p †	Valor p ‡
	Presente (n=50)	Ausente (n=14)		
Escore Z estatura	0,63 ± 1,7	0,81 ± 1,16	0,70	0,02
ÍMC (Kg/m ²) *	24,9 ± 4,1	29,4 ± 4,0	0,0007	0,01
CA (cm) *	84 ± 13	94 ± 11	0,008	0,04
PA Sistólica (mmHg) **	118 ± 13	122 ± 14	0,31	0,20
PA Diastólica (mmHg) **	72 ± 11	77 ± 7	0,04	0,31
Log IGF-I *	5,15 ± 0,35	5,11 ± 0,30	0,57	0,99
IGF-I (ng/mL)	(308 ± 111)	(288 ± 82)		
Glicose (mg/dL) **	83 ± 8	85 ± 8	0,58	0,79
Insulina (µIU/mL) **	6,7 ± 6,0	8,0 ± 5,4	0,21	0,93
HOMA IR **	1,4 ± 1,3	1,6 ± 1,1	0,39	0,84
Quicki **	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,05	0,15	0,27
Colesterol Total (mg/dL) **	169 ± 33	169 ± 21	0,96	0,14
Colesterol HDL (mg/dL) **	47 ± 13	45 ± 9	0,91	0,11
Colesterol LDL (mg/dL) **	103 ± 27	103 ± 18	0,99	0,20
Triglicérides (mg/dL) **	92 ± 46	102 ± 40	0,49	0,36
Fibrinogênio (mg/dL) **	299 ± 88	308 ± 68	0,34	0,31

Valores expressos em média ± desvios-padrão; valor p †: GIG com *catch-down* vs. GIG sem *catch-down*; valor p ‡: GIG com *catch-down* vs. AIG; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas por sexo, estatura e circunferência abdominal.

1.10 - Influência do *Catch-down* Estatural durante a infância sobre os parâmetros avaliados aos 23-25 anos em indivíduos nascidos GIG

A tabela 14 resume a comparação dos fatores de risco cardiometabólico e da estatura aos 23-25 anos entre indivíduos GIG com e sem *catch-down* estatural avaliado aos 9-10 anos. Não foram encontradas diferenças significativas entre ambos os subgrupos.

Tabela 14 - Fatores de Risco Cardiometabólico e estatura final em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Estatural avaliado aos 9-10 anos

Fator de Risco Cardiometabólico	<i>Catch-down</i> Estatural		Valor p
	Presente (n=29)	Ausente (n=35)	
Escore Z estatura	0,50 ± 1,61	0,80 ± 1,61	0,47
IMC (Kg/m ²) *	25,1 ± 4,8	26,3 ± 4,0	0,28
CA (cm) *	86 ± 15	86 ± 12	0,98
PA Sistólica (mmHg) **	123 ± 14	116 ± 13	0,07
PA Diastólica (mmHg) **	75 ± 11	72 ± 10	0,39
Log IGF-I *	5,18 ± 0,38	5,14 ± 0,27	0,56
IGF-I (ng/mL)	(319 ± 111)	(298 ± 86)	
Glicemia (mg/dL) **	83 ± 9	83 ± 8	0,98
Insulinemia (μU/ml) **	6,3 ± 4,7	6,4 ± 3,6	0,91
Índice HOMA IR **	1,28 ± 1,02	1,29 ± 0,79	0,97
Índice Quicki **	0,39 ± 0,06	0,38 ± 0,05	0,59
Colesterol Total (mg/dL) **	169 ± 40	170 ± 22	0,90
Colesterol HDL (mg/dL) **	47 ± 11	47 ± 12	0,97
Colesterol LDL (mg/dL) **	103 ± 33	103 ± 17	0,94
Triglicérides (mg/dL) **	96 ± 47	100 ± 52	0,60
Fibrinogênio (mg/dL) **	291 ± 77	304 ± 87	0,54

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CA**: Circunferência abdominal; **PA**: Pressão Arterial; **Log IGF-I**: Logaritmo do IGF-I; * análises controladas pelo sexo; ** análises controladas por sexo, estatura e circunferência abdominal.

2 - CORRELAÇÕES ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IGF-I NA VIDA ADULTA E ALGUMAS VARIÁVEIS FENOTÍPICAS

As concentrações plasmáticas de IGF-I no início da vida adulta correlacionaram-se positivamente com o Δ escore Z de estatura entre o nascimento e os 23-25 anos ($r=0,11$; $p<0,01$; Gráfico 12). Não houve correlação entre o IGF-I plasmático e outros parâmetros antropométricos (Tabela 15). Houve correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de IGF-I e a insulinemia basal ($r=0,11$; $p<0,01$; Gráfico 13) e correlação negativa entre o IGF-I plasmático e o Índice Quicki ($r= -0,15$; $p<0,01$; Gráfico 14).

Tabela 15 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos e alguns parâmetros antropométricos e metabólicos estudados

Variável	r	IC (95%)	p
Escore Z Peso Nascer	-0,04	-0,13 a 0,04	0,29
Escore Z Peso 9-10 anos	0,07	-0,05 a 0,18	0,25
Δ escore Z Peso (0→9/10)	0,03	-0,06 a 0,13	0,51
Escore z Comprimento Nascer	-0,04	-0,12 a 0,04	0,35
Escore Z Estatura 9-10 anos	0,02	-0,10 a 0,14	0,75
Δ Escore Z Estatura (0→9/10)	-0,02	-0,13 a 0,10	0,77
Escore Z Estatura 23-25 anos	0,08	-0,003 a 0,16	0,06
Δ Escore Z Estatura (9/10→23/25)	0,10	-0,02 a 0,21	0,10
Δ Escore Z Estatura (0→23/25)	0,11	0,03 a 0,19	<0,01
Escore Z IMC 9-10 anos	0,08	-0,04 a 0,19	0,21
Índice Massa Corporal (Kg/m ²)	0,06	-0,03 a 0,14	0,17
Circunferência abdominal (cm)	0,04	-0,05 a 0,12	0,39
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	0,07	-0,01 a 0,16	0,09
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	0,02	-0,06 a 0,11	0,59
Insulina (μ IU/mL)	0,11	0,03 a 0,20	<0,01
Glicose (mg/dL)	-0,004	-0,09 a 0,08	0,92
Índice Homa IR	0,08	-0,002 a 0,16	0,06
Índice Quicki	-0,15	-0,23 a -0,07	<0,01
Colesterol Total (mg/dL)	0,03	-0,06 a 0,11	0,51
Colesterol HDL (mg/dL)	-0,03	-0,11 a 0,06	0,51
Colesterol LDL (mg/dL)	0,05	-0,03 a 0,14	0,22
Triglicérides (mg/dL)	-0,02	-0,10 a 0,07	0,65
Fibrinogênio (mg/dL)	-0,08	-0,09 a 0,08	0,84

r: Coeficiente de correlação de Pearson; IC: Intervalo de confiança; Δ **Escore Z (0→9/10)**: Delta do Escore Z entre o nascimento e os 9-10 anos; Δ **Escore Z (9/10→23/25)**: Delta do Escore Z entre os 9-10 anos e os 23-25 anos; Δ **Escore Z (0→23/25)**: Delta do Escore Z entre o nascimento e os 23-25 anos.

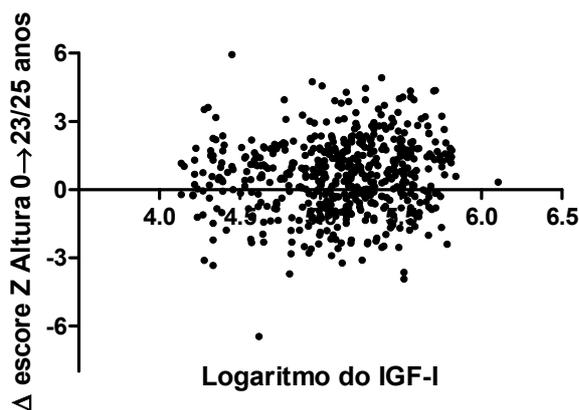


Gráfico 12 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos e o Δ escore Z de estatura entre o nascimento e os 23-25 anos

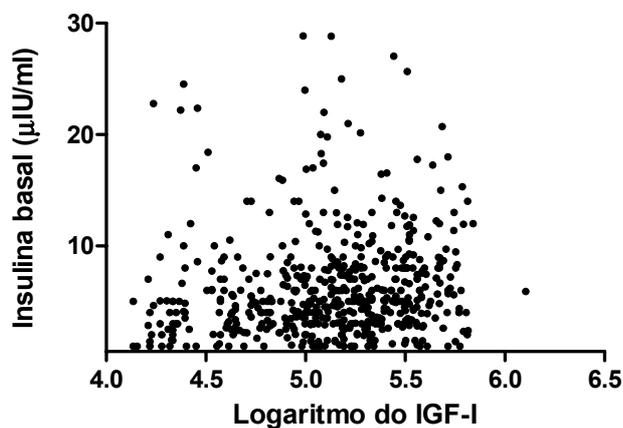


Gráfico 13 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I e as concentrações plasmáticas de insulina em jejum aos 23-25 anos

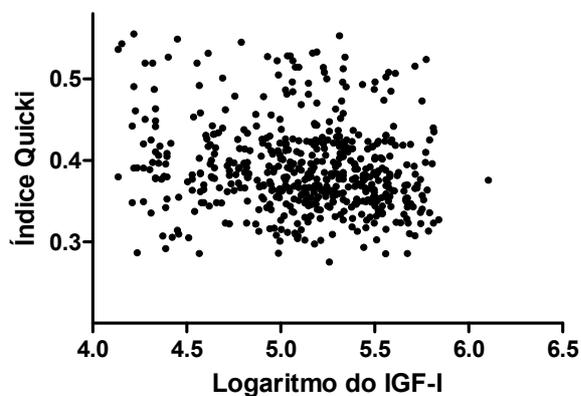


Gráfico 14 - Correlação entre as concentrações plasmáticas de IGF-I e o Índice Quicki aos 23-25 anos

Os gráficos 15 e 16 representam a distribuição dos indivíduos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional (PIG, AIG e GIG) de acordo com os quartis ($\chi^2=7,4$; $p=0,28$) e tercis ($\chi^2=6,4$; $p=0,16$) de IGF-I plasmático aos 23-25 anos de idade, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre as frequências de PIG, AIG ou GIG.

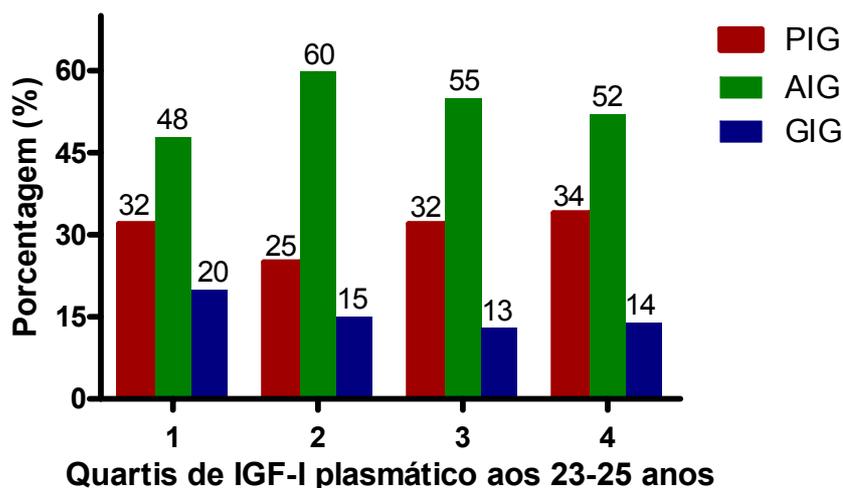


Gráfico 15 – Distribuição de indivíduos PIG, AIG e GIG segundo os quartis de IGF-I plasmático aos 23-25 anos

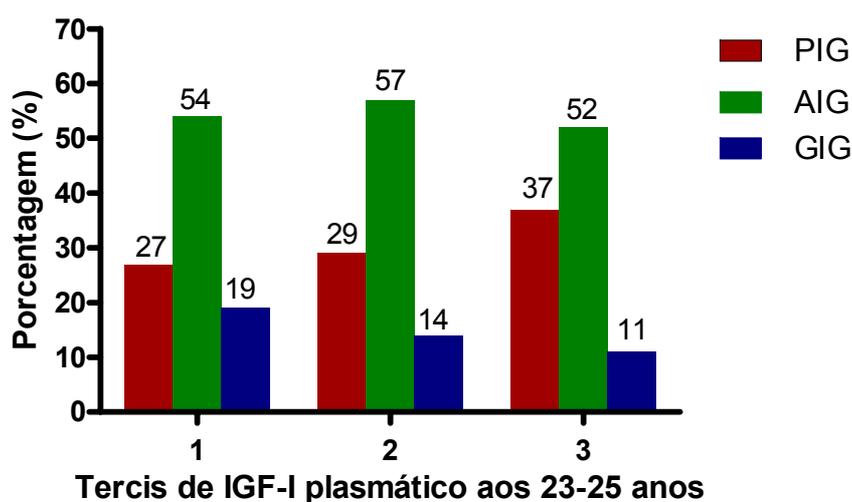


Gráfico 16 – Distribuição de indivíduos PIG, AIG e GIG segundo os tercis de IGF-I plasmático aos 23-25 anos

3 - POLIMORFISMO 737.738 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *IGF1*

3.1 - Frequências alélicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

O microssatélite *IGF1* 737.738 foi analisado em 1428 alelos. Foram encontrados sete alelos diferentes segundo o número de repetições do dinucleotídeo CA. Os produtos de PCR correspondentes a estes sete alelos apresentaram os seguintes comprimentos: 182 pb, 184 pb, 186 pb, 188 pb, 190 pb, 192 pb e 194 pb.

A Tabela 16 apresenta o número de repetições de CA relativo a cada comprimento alélico e também as frequências alélicas dentro de cada subgrupo fenotípico. Os alelos 188 pb (CA_{19}) e 190 pb (CA_{20}) foram os mais freqüentes nos três grupos: PIG (0,55 e 0,23; respectivamente), AIG (0,53 e 0,28; respectivamente) e GIG (0,49 e 0,29; respectivamente). Pela maior frequência geral dos alelos CA_{19} (0,53) e CA_{20} (0,27) e de acordo com dados prévios da literatura⁶³ esses alelos foram considerados como comuns ou nativos e os demais como alelos variantes.

Tabela 16 - Frequências alélicas do polimorfismo *IGF1* 737.738 segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Tamanho do Fragmento (pb)	$CA_{(n)}$	PIG n=398	AIG n=796	GIG n=234	Total n=1428
182	16	4 (0,01)	1 (0,001)	1 (0,004)	6 (0,004)
184	17	3 (0,007)	11(0,02)	4 (0,02)	18 (0,01)
186	18	36 (0,09)	60 (0,07)	20 (0,08)	116 (0,08)
188	19	219 (0,55)	419 (0,53)	115 (0,49)	753 (0,53)
190	20	91(0,23)	223 (0,28)	68 (0,29)	382 (0,27)
192	21	38 (0,09)	67(0,08)	19 (0,08)	124 (0,09)
194	22	7 (0,02)	15 (0,02)	7 (0,02)	29 (0,02)

pb: pares de bases; **$CA_{(n)}$:** Número de repetições do dinucleotídeo citosina-adenina

O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado no total de indivíduos estudados e em cada um dos subgrupos fenotípicos PIG, AIG e GIG. As frequências alélicas calculadas não foram significativamente diferentes das esperadas (Apêndice J).

3.2 - Frequências genótípicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

As frequências genótípicas do polimorfismo *IGF1* 737.738 da região promotora do gene *IGF1* aparecem resumidas na tabela 17. Os genótipos mais frequentes foram o homozigoto CA₁₉/CA₁₉ (31,0%), seguido de heterozigoto CA₁₉/CA₂₀ (22,6%). Dentro de cada um dos três subgrupos fenotípicos estudados, estes dois genótipos, também foram os mais frequentes. Em indivíduos PIG, 36,2% foram CA₁₉/CA₁₉ e 16,6% foram CA₁₉/CA₂₀. Em AIG as frequências desses dois genótipos foram: CA₁₉/CA₁₉ (29,6%) e CA₁₉/CA₂₀ (24,9%). No grupo GIG houve 26,5% de indivíduos homozigotos CA₁₉/CA₁₉ e 24,8% de heterozigotos CA₁₉/CA₂₀.

Tabela 17 - Frequências genótípicas do polimorfismo *IGF1* 737.738 segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Genótipo <i>IGF1</i> 737.738		PIG	AIG	GIG	Total
pb	CA _(n)	(n=199)	(n=398)	(n=117)	(n=714)
186/188	18/19	19 (9,5%)	38 (9,5%)	11 (9,4%)	68 (9,5%)
188/188	19/19	72 (36,2%)	118 (29,6%)	31 (26,5%)	221 (31,0%)
188/190	19/20	33 (16,6%)	99 (24,9%)	29 (24,8%)	161 (22,6%)
190/190	20/20	17 (8,5%)	42 (10,5%)	15 (12,8%)	74 (10,3%)
188/192	18/21	16 (8,0%)	31 (7,8%)	6 (5,1%)	53 (7,4%)
Outros		42 (21,1%)	70 (17,6%)	25 (21,4%)	137 (19,2%)

pb: pares de bases; CA_(n): Número de repetições do dinucleotídeo citosina-adenina.

3.3 - Associação entre o polimorfismo *IGF1* 737.738 e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Após analisar as frequências alélicas e genótípicas e de acordo com dados prévios⁶³, o genótipo do polimorfismo foi subdividido em três categorias: homozigoto para alelos comuns (C/C: homozigotos CA₁₉/CA₁₉, homozigotos CA₂₀/CA₂₀ e heterozigotos CA₁₉/CA₂₀), heterozigotos para alelos comuns (CA₁₉/V, CA₂₀/V) e homozigotos para alelos variantes (V/V).

Com o intuito de analisar a possível associação entre o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738 e o tamanho ao nascimento, foram comparadas as frequências genotípicas entre os três grupos fenotípicos estudados. Para tal análise consideramos o genótipo como: Indivíduos homozigotos para alelos variantes e indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum. O gráfico 15 mostra a comparação das frequências genotípicas entre indivíduos PIG e AIG e entre indivíduos GIG e AIG, respectivamente.

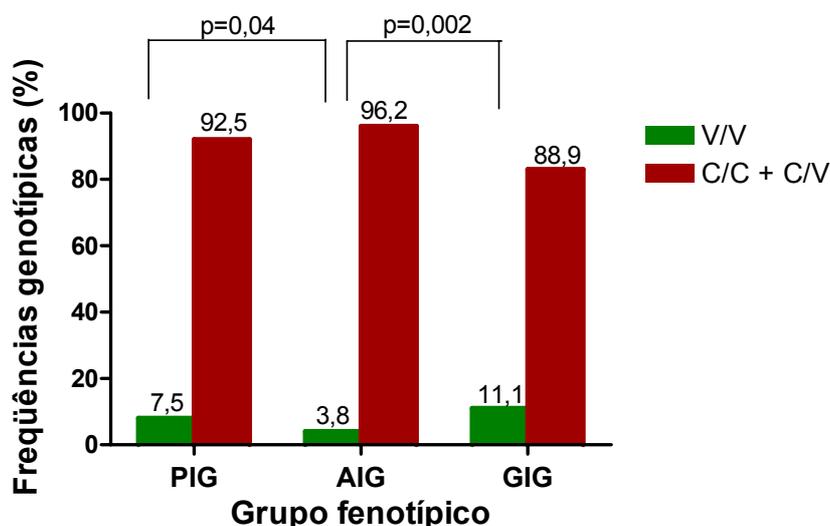


Gráfico 17 - Frequências genotípicas do polimorfismo *IGF1* 737.738 segundo a presença dos alelos comuns e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional (modelo recessivo) **C/C**: Homozigotos de alelos comuns; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes.

Houve um número significativamente maior de indivíduos homozigotos variantes do polimorfismo *IGF1* 737.738 entre os indivíduos PIG do que em AIG (7,5% vs. 3,8%; $\chi^2=3,9$; $p=0,04$). A razão de chance de homozigotos de alelos variantes nascerem PIG quando comparado com indivíduos portadores de alelos comuns não foi significativa (OR: 2,1; IC 95%: 0,99 - 4,3).

A frequência de indivíduos homozigotos variantes foi maior em indivíduos GIG do que em AIG (11,1% e 3,8%; $\chi^2=9,5$; $p=0,002$). Os indivíduos homozigotos para alelos variantes apresentaram maior probabilidade de nascer GIG do que AIG quando comparados com indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum deste polimorfismo (OR: 3,2; IC 95%: 1,5-6,9).

3.4 - Associação entre o polimorfismo *IGF1* 737.738 e a estimativa da composição corporal ao nascimento

Para verificar a possível associação entre o genótipo do microssatélite *IGF1* 737.738 e a estimativa da composição corporal ao nascimento em indivíduos PIG e GIG, foram comparadas as frequências genóticas entre PIG simétricos e assimétricos e entre GIG simétricos e assimétricos, respectivamente. Os indivíduos heterozigotos e homozigotos de alelos variantes foram considerados como portadores do polimorfismo enquanto os homozigotos de alelos comuns foram considerados como não portadores do polimorfismo.

Nas tabelas 18 e 19 aparecem as frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos PIG simétricos e assimétricos e em indivíduos GIG simétricos e assimétricos, respectivamente.

Tabela 18 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos PIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento (modelo dominante)

Percentil do Índice Ponderal de Rohrer	Genótipo do <i>IGF1</i> 737.738		Total
	C/V + V/V	C/C	
< 10 percentil (assimétrico)	20 (44,4%)	25 (55,6%)	45 (100%)
≥ 10 percentil (simétrico)	57 (37,0%)	97 (63,0%)	154 (100%)
Total	77	122	199

C/C: Homozigotos de alelos comuns; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

Tabela 19 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos GIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento (modelo dominante)

Percentil do Índice Ponderal de Rohrer	Genótipo do <i>IGF1</i> 737.738		Total
	C/V + V/V	C/C	
≥ 90 percentil (assimétrico)	14 (31,1%)	31 (68,9%)	45 (100%)
< 90 percentil (simétrico)	28 (38,9%)	44 (61,1%)	72 (100%)
Total	42	75	117

C/C: Homozigotos de alelos comuns; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

Não houve diferença significativa entre as frequências do polimorfismo *IGF1* 737.738 quando comparados indivíduos PIG simétricos e assimétricos ($\chi^2=0,81$; $p=0,37$;

Tabela 18). Também não houve diferença entre as frequências genotípicas quando comparados indivíduos GIG simétricos com GIG assimétricos ($\chi^2=0,73$; $p=0,39$; Tabela 19).

3.5 - Associação entre o polimorfismo *IGF1 737.738* e a ocorrência de *Catch-up* em indivíduos nascidos PIG

3.5 a - Polimorfismo *IGF1 737.738* e *Catch-up* Estatural

Para avaliar a possível associação entre o polimorfismo *IGF1 737.738* e a ocorrência de *catch-up* de estatura nos indivíduos PIG, as frequências genotípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* foram comparadas entre os subgrupos de indivíduos PIG com escore Z de estatura maior e menor que - 2 DP em relação à idade. Não encontramos diferença entre a distribuição das frequências genotípicas em ambos os subgrupos nem aos 9-10 anos ($p=1,0$; Tabela 20), nem aos 23-25 anos ($\chi^2=2,9$; $p=0,23$; Tabela 21).

Tabela 20 - Frequências genotípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério tradicional) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)

<i>Catch-up</i> Estatural	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>		Total
	C/C	C/V + V/V	
Presente	53 (66,2%)	27 (33,8%)	80 (100%)
Ausente	6 (75,0%)	2 (25,0%)	8 (100%)
Total	59	29	88

C/C: Homozigotos de alelos comuns; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

Tabela 21 - Frequências genotípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério tradicional) avaliado aos 23-25 anos (modelo codominante)

<i>Catch-up</i> Estatural	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>			Total
	C/C	C/V	V/V	
Presente	104 (63,4%)	49 (29,9%)	11 (6,7%)	164 (100%)
Ausente	18 (51,4%)	12 (34,3%)	5 (14,3%)	35 (100%)
Total	122	61	16	199

C/C: Homozigotos de alelos comuns; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

Adicionalmente, foram comparadas as frequências dos genótipos do polimorfismo *IGF1 737.738* entre os indivíduos PIG com e sem *catch-up* de estatura avaliado pela mudança do escore Z entre o nascimento e os 9-10 anos. Não houve diferença nas frequências genóticas deste polimorfismo entre os subgrupos com ou sem *catch-up* de estatura aos 9-10 anos de idade ($\chi^2=0,002$; $p=0,96$; Tabela 22).

Tabela 22 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1 737.738* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério de Ong *et al.* ⁸) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)

Catch-up Estatural	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>		Total
	C/C	C/V + V/V	
Presente	46 (67,6%)	22 (32,4%)	68 (100%)
Ausente	13 (65,0%)	7 (35,0%)	20 (100%)
Total	59	29	88

C/C: Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

3.5 b - Polimorfismo *IGF1 737.738* e *Catch-up* Ponderal

Para avaliar a possível associação entre o polimorfismo *IGF1 737.738* e a ocorrência de *catch-up* de peso em indivíduos PIG, comparamos as frequências genóticas entre os dois subgrupos de PIG, com e sem *catch-up* de peso. A tabela 23 apresenta as frequências genóticas nos subgrupos de PIG com escore Z de peso aos 9-10 anos menor e maior que -2 DP para a idade e sexo, respectivamente. A comparação entre ambos os subgrupos esteve prejudicada, pois no subgrupo de PIG sem *catch-up* todos os indivíduos foram homozigotos de alelos comuns.

Tabela 23 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1 737.738* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal (critério tradicional) avaliado aos 9-10 anos de idade

Catch-up Ponderal	Genótipo 737.738			Total
	C/C	C/V	V/V	
Presente	52 (64,2%)	24 (29,6%)	5 (6,2%)	81 (100%)
Ausente	7 (100 %)	0	0	7 (100%)
Total	59	24	5	88

C/C: Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

A tabela 24 apresenta as frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *catch-up* de peso avaliado pelo Δ escore Z de peso entre nascimento e os 9-10 anos. Não encontramos diferenças significativas entre as frequências genóticas desse polimorfismo entre os subgrupos de PIG com e sem *catch-up* de peso. ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,82$).

Tabela 24 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal (critério de Ong *et al.* ⁸) avaliado aos 9-10 anos (modelo dominante)

Catch-up Ponderal	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738		Total
	C/C	C/V + V/V	
Presente	46 (67,7%)	22 (32,3%)	68 (100%)
Ausente	13 (65,0%)	7 (35,0%)	20 (100%)
Total	59	29	88

C/C: Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

3.6 - Associação entre o polimorfismo *IGF1* 737.738 e *Catch-down* em indivíduos nascidos GIG

3.6 a – Polimorfismo *IGF1* 737.738 e *Catch-down* Ponderal

Para avaliar a possível associação entre o genótipo *IGF1* 737.738 e a realização ou não de *catch-down* de peso nos indivíduos GIG, comparamos as frequências genóticas em ambos os subgrupos de GIG (Tabela 25). Não encontramos diferenças significativas entre as frequências genóticas desse polimorfismo entre os subgrupos de GIG com ou sem *catch-down* ($\chi^2 = 2,0$; $p = 0,16$).

Tabela 25 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Ponderal aos 9-10 anos (modelo dominante)

Catch-down Ponderal	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738		Total
	C/C	C/V + V/V	
Presente	16 (32,0%)	34 (68,0%)	50 (100%)
Ausente	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)
Total	21	43	64

C/C: Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

3.6 b – Polimorfismo *IGF1 737.738* e *Catch-down* Estatural

A tabela 26 mostra a comparação das frequências genótípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* entre indivíduos GIG com e sem *catch-down* de estatura avaliado aos 9-10 anos. Não foi observada diferença significativa na distribuição de genótipos entre ambos os subgrupos ($p=1,0$).

Tabela 26 - Frequências genótípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Estatural aos 9-10 anos (modelo dominante)

<i>Catch-down</i> Estatural	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>		Total
	C/C	C/V + V/V	
Presente	16 (55,2%)	13 (44,8%)	29 (100%)
Ausente	20 (57,1%)	15 (42,9%)	35 (100%)
Total	36	28	64

C/C: Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

3.7 - Influência do polimorfismo *IGF1 737.738* sobre as características fenotípicas ao nascimento e aos 9-10 anos

A tabela 27 apresenta os resultados da ANOVA em duas vias considerando cada uma das características fenotípicas estudadas como variável dependente e o genótipo *IGF1 737.738*, e a interação entre o genótipo e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, como possíveis fatores explanatórios. O tabagismo materno e a escolaridade materna foram considerados como possíveis fatores de confusão nas análises ao nascimento. Não houve influência desse polimorfismo sobre nenhuma das variáveis contínuas estudadas nem ao nascimento e nem aos 9-10 anos de idade.

Tabela 27 – Influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre parâmetros antropométricos ao nascimento e aos 9-10 anos (ANOVA)

Variável Dependente	Fatores Explanatórios	Valor p	R ²
Score Z	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,37	0,80
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,81	
Peso ao nascer	Tabagismo materno	0,08	0,43
	Escolaridade materna	0,06	
Score Z	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,45	0,43
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,99	
Comprimento ao nascer	Tabagismo materno	0,40	0,07
	Escolaridade materna	0,24	
Score Z	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,48	0,09
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,86	
Score Z	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,34	0,29
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,71	
Δ Score Z peso (0→9/10)	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,22	0,15
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,82	
Δ Score Z estatura (0→9/10)	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,06	0,04
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,56	
Score Z	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,81	0,78
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,78	

PNIG: Peso ao nascimento para a idade gestacional.

3.8 - Influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos

A tabela 28 apresenta os resultados da ANOVA para verificar a possível influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre os parâmetros antropométricos e a pressão arterial avaliados aos 23-25 anos. Houve influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre a pressão arterial sistólica e diastólica aos 23-25 anos ($p=0,04$). Não houve influência desse polimorfismo sobre a estatura final ($p=0,74$), o IMC (0,22) e a circunferência abdominal ($p=0,24$).

Tabela 28 – Influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos (ANOVA)

Variável Dependente	Fatores Explanatórios	Valor p	R ²
Escore Z estatura	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,48	0,10
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,74	
	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,89	0,05
Índice Massa Corporal *	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,22	
Circunferência *	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,93	0,19
	Abdominal	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,24
Pressão Arterial	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,32	0,41
	Sistólica **	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,04
Pressão Arterial	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738	0,97	0,29
	Diastólica**	Genótipo <i>IGF1</i> 737.738 x PNIG	0,04

PNIG: Peso ao nascimento para a idade gestacional; * Ajustado pelo sexo; ** Ajustado pelo sexo, estatura e circunferência abdominal.

3.8 a - Influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre a Pressão Arterial aos 23-25 anos

A tabela 29 descreve as médias da pressão arterial sistólica e diastólica dos indivíduos PIG, AIG e GIG segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738 usando o modelo genético recessivo. Os indivíduos PIG portadores de pelo menos um alelo comum apresentaram pressão arterial sistólica e diastólica significativamente inferiores à daqueles PIG homozigotos para alelos variantes (117/70 vs.124/73 mmHg; p=0,01). A associação desse polimorfismo com a pressão arterial em indivíduos GIG foi contrária à descrita nos PIG, ou seja, indivíduos GIG portadores de alelos variantes em homozigose apresentaram pressão arterial significativamente inferior à dos portadores de pelo menos um alelo comum (114/68 vs. 120/73 mmHg; p=0,04). Não houve diferenças significativas entre os valores de pressão arterial dos controles AIG segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738.

Tabela 29 - Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738, fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional (modelo recessivo)

PA	Peso nasc	Genótipo 737.738	Média ± DP (mmHg)	Genótipo 737.738	Média ± DP (mmHg)	Valor p
	PIG	C/C + C/V	117 ± 14	V/V	124 ± 18	0,01
PAS	AIG	C/C + C/V	116 ± 9	V/V	120 ± 20	0,86
	GIG	C/C + C/V	120 ± 15	V/V	114 ± 17	0,04
	PIG	C/C + C/V	70 ± 9	V/V	73 ± 10	0,01
PAD	AIG	C/C + C/V	69 ± 8	V/V	72 ± 11	0,14
	GIG	C/C + C/V	73 ± 10	V/V	68 ± 8	0,04

DP: Desvios-Padrão; **PA:** Pressão Arterial; **PAS:** Pressão Arterial Sistólica; **PAD:** Pressão Arterial Diastólica; **C/C:** Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos variantes.

Tabela 30 - Pressão Arterial aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento, fixando o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738

PA	Genótipo 737.738	Peso nasc	Média ± DP (mmHg)	Peso nasc	Média ± DP (mmHg)	Valor p
		PIG	117 ± 14	AIG	116 ± 9	0,01
	C/C + C/V	PIG	117 ± 14	GIG	120 ± 15	0,23
		AIG	116 ± 9	GIG	120 ± 15	0,02
PAS		PIG	124 ± 18	AIG	120 ± 20	0,04
	V/V	PIG	124 ± 18	GIG	114 ± 16	0,08
		AIG	120 ± 20	GIG	114 ± 16	0,03
		PIG	70 ± 9	AIG	69 ± 8	0,17
	C/C + C/V	PIG	70 ± 9	GIG	73 ± 10	0,08
		AIG	69 ± 8	GIG	73 ± 10	<0,01
PAD		PIG	73 ± 9	AIG	72 ± 11	0,14
	V/V	PIG	73 ± 9	GIG	67 ± 8	0,07
		AIG	73 ± 11	GIG	67 ± 8	0,02

DP: Desvio-Padrão; **PA:** Pressão Arterial; **PAS:** Pressão Arterial Sistólica; **PAD:** Pressão Arterial Diastólica; **C/C:** Homozigotos de alelos comuns; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

As comparações das médias das pressões sistólica e diastólica, respectivamente, entre indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG, fixando o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738 aparecem expressas na tabela 30. Dentro do grupo geral de indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum, os GIG apresentaram o valor mais elevado de pressão arterial, significativamente superior ao dos controles AIG (PA sistólica: 120 ± 15 vs. 116 ± 9 mmHg; $p=0,02$ e PA diastólica: 73 ± 10 vs. 69 ± 8 mmHg; $p < 0,01$). No grupo de indivíduos homozigotos variantes, os GIG apresentaram o valor mais baixo de pressão arterial, significativamente inferior à pressão arterial dos controles AIG (PA sistólica: 114 ± 16 vs. 120 ± 20 mmHg; $p=0,03$ e PA diastólica: 67 ± 8 vs. 73 ± 11 mmHg; $p=0,02$, respectivamente). Os indivíduos PIG homozigotos de alelos variantes apresentaram pressão arterial sistólica significativamente superior à dos controles AIG homozigotos de alelos variantes (124 ± 18 vs. 120 ± 20 mmHg; $p=0,04$). As associações entre o polimorfismo *IGF1* 737.738 e a pressão arterial presentes em indivíduos PIG e GIG não foram observadas nos controles AIG.

3.9 - Influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos

A tabela 31 resume os resultados da análise ANOVA, verificando a possível influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre algumas variáveis metabólicas no início da vida adulta envolvidas na determinação de risco cardiovascular. Não houve influência do polimorfismo *IGF1* 737.738 sobre a insulinemia basal, os índices de resistência insulínica HOMA-IR e Quicki, assim como sobre lipídeos e fibrinogênio plasmáticos. Entretanto, encontramos influência dessa variação no gene *IGF1* sobre as concentrações plasmáticas de IGF-I e a glicemia em jejum.

Tabela 31 - Influência do polimorfismo *IGF1 737.738* sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos (ANOVA)

Variável	Fatores	Valor p*	R²
Dependente	Explanatórios		
Log IGF-I	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,06	0,55
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,04	
Insulina	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,93	0,26
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,14	
Glicose	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,01	0,06
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,65	
HOMA-IR	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,76	0,22
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,14	
QUICKI	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,78	0,23
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,20	
Colesterol Total	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,41	0,04
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,90	
Colesterol HDL	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,50	0,09
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,36	
Colesterol LDL	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,28	0,06
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,64	
Triglicérides	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,30	0,12
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,96	
Fibrinogênio	Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	0,14	0,18
	Genótipo <i>IGF1 737.738</i> x PNIG	0,67	

PNIG: Peso ao nascimento para a idade gestacional; Análise ajustada por sexo, estatura e circunferência abdominal.

3.9 a - Influência do polimorfismo *IGF1 737.738* sobre as concentrações plasmáticas de IGF-I

Após análise dos resultados da ANOVA expostos na tabela 31, identificou-se que houve influência do polimorfismo e da classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional sobre o IGF-I plasmático aos 23-25 anos. Na tabela 32 aparecem as comparações das médias de IGF-I plasmático dos indivíduos estratificados pelo genótipo *IGF1 737.738* e pelo grupo fenotípico ao nascimento

(PIG, AIG, GIG). Os indivíduos GIG portadores de alelos variantes em homozigose apresentaram concentrações plasmáticas de IGF-I mais elevadas que os indivíduos GIG portadores de pelo menos um alelo comum (434 ± 125 vs. 288 ± 122 ng/mL; $p < 0,01$). Não houve diferenças significativas entre as médias de IGF-I de indivíduos PIG e AIG estratificados pelo genótipo *IGF1 737.738*.

Tabela 32 – Concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos segundo o genótipo *IGF1 737.738*, fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional (modelo recessivo)

Peso nascer	Genótipo	IGF-I*	Genótipo	IGF-I*	Valor p
	<i>IGF1 737.738</i>		<i>IGF1 737.738</i>		
PIG	C/C + C/V	$5,64 \pm 0,47$ (303 ± 125)	V/V	$5,60 \pm 0,51$ (243 ± 131)	0,62
	AIG	C/C + C/V		$5,74 \pm 0,32$ (399 ± 95)	
GIG	C/C + C/V	$5,53 \pm 0,43$ (288 ± 122)	V/V	$5,75 \pm 0,47$ (434 ± 125)	<0,01

Valores expressos em média \pm desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelos comuns; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos alelos variantes; *O primeiro valor representa o Log do IGF-I e o segundo valor representa a concentração plasmática em ng/mL.

Na tabela 33 aparecem as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos dos indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG, segundo o genótipo *IGF1 737.738*. Dentro do grupo geral de indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum do polimorfismo *IGF1 737.738*, não houve diferenças significativas entre as médias de IGF-I plasmático de indivíduos PIG, AIG e GIG. Entretanto, dentre o grupo geral de indivíduos homozigotos variantes, as concentrações plasmáticas de IGF-I dos indivíduos GIG foram mais elevadas que as dos controles AIG (434 ± 125 vs. 399 ± 95 ng/mL; $p = 0,01$) e as dos indivíduos PIG foram mais baixas que as dos controles AIG (243 ± 99 vs. 399 ± 95 ng/mL; $p = 0,01$).

Tabela 33 – Concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo *IGF1 737.738*

Genótipo <i>IGF1 737.738</i>	Peso nascer	IGF-I*	Peso Nascer	IGF-I*	Valor p
	PIG	5,64 ± 0,47 (303 ± 125)	AIG	5,64 ± 0,40 (303 ± 116)	0,92
	C/C + C/V	PIG	5,64 ± 0,47 (303 ± 125)	GIG	5,53 ± 0,43 (288 ± 122)
AIG		5,64 ± 0,40 (303 ± 116)	GIG	5,53 ± 0,43 (288 ± 122)	0,49
V/V	PIG	5,60 ± 0,51 (243 ± 131)	AIG	5,74 ± 0,32 (399 ± 95)	0,01
	PIG	5,60 ± 0,51 (243 ± 131)	GIG	5,75 ± 0,47 (434 ± 125)	0,06
	AIG	5,74 ± 0,32 (399 ± 95)	GIG	5,75 ± 0,47 (434 ± 125)	0,01

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelos comuns; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes; *O primeiro valor representa o Log do IGF-I e o segundo valor representa a concentração plasmática em ng/mL

3.9 b - Influência do polimorfismo *IGF1 737.738* sobre a glicemia venosa em jejum aos 23-25 anos

O gráfico 18 ilustra as concentrações plasmáticas de glicose em jejum dos indivíduos aos 23-25 anos, segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1 737.738*. Os indivíduos homozigotos de alelos comuns apresentaram glicemia em jejum significativamente inferior à dos indivíduos heterozigotos (82±9 vs. 84±19 mg/dL; p<0,01) e à dos homozigotos de alelos variantes (82±9 vs. 86±8 mg/dL; p=0,03). Os indivíduos heterozigotos apresentaram glicemia em jejum inferior a dos homozigotos de alelos variantes (84±19 vs. 86±8 mg/dL; p<0,01). Essas diferenças foram significativas mesmo quando o modelo foi ajustado pelo peso ao nascimento, sexo e IMC na vida adulta.

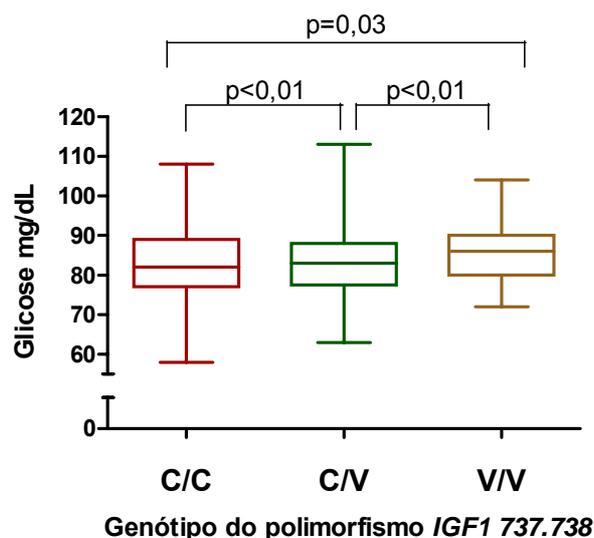


Gráfico 18 - Glicemia em jejum aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1* 737.738. **C/C**: Homozigotos de alelos comuns; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes.

4- POLIMORFISMO *IGF1.PCR1* DO ÍNTRON 2 DO GENE *IGF1*

4.1 - Frequências alélicas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

O polimorfismo *IGF1.PCR1* do íntron 2 do gene *IGF1* foi analisado em 683 indivíduos, completando um total de 1366 alelos. Foram encontrados 13 alelos com comprimentos variáveis de 181 a 209 pb. As frequências alélicas do polimorfismo *IGF1.PCR1* nos três grupos fenotípicos estudados (PIG, AIG e GIG) aparecem descritas na tabela 34, assim como o número de repetições de CT correspondente a cada comprimento alélico. Os alelos mais comuns foram de 187 pb (CT₁₇) e 189 pb (CT₁₈) com frequências de 0,47 e 0,29; respectivamente. Nos indivíduos PIG e AIG, o alelo CT₁₇ foi mais freqüente que o alelo CT₁₈ (PIG: 0,65 e 0,12; respectivamente e AIG: 0,43 e 0,32; respectivamente). No grupo GIG o alelo CT₁₈ teve uma frequência superior ao alelo CT₁₇ (0,43 e 0,3; respectivamente).

As frequências alélicas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg tanto no grupo total de indivíduos como nos diferentes subgrupos PIG, AIG e GIG (Apêndice K).

Tabela 34 - Frequências alélicas do polimorfismo *IGF1.PCR1* segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Produto PCR (pb)	CT _(n)	PIG n=362	AIG n=770	GIG n=234	Total n=1366
181	10	1 (0, 003)	0	0	1 (0, 0007)
187	17	234 (0,65)	331 (0,43)	72 (0,31)	637 (0,47)
189	18	45 (0,12)	248 (0,32)	100 (0,43)	393 (0,29)
191	19	14 (0, 038)	37 (0, 048)	20 (0,08)	71 (0,05)
193	20	11 (0,03)	41 (0, 053)	9 (0,04)	61 (0,04)
195	21	11 (0,03)	27 (0, 035)	7 (0,03)	45 (0, 033)
197	22	13 (0, 036)	28 (0, 036)	7 (0,03)	48 (0, 035)
199	23	17 (0,05)	27 (0, 035)	5 (0,02)	49 (0, 036)
201	24	3 (0, 008)	9 (0,01)	5 (0,02)	17 (0,01)
203	25	4 (0,01)	7 (0, 009)	1 (0, 004)	12 (0, 008)
205	26	7 (0,02)	14 (0,02)	7 (0,03)	28 (0,02)
207	27	1 (0, 002)	1 (0, 001)	1 (0, 004)	3 (0, 002)
209	28	1 (0, 002)	0	0	1 (0, 0007)

pb: Pares de bases; **CT_(n):** Número de repetições do dinucleotídeo citosina-timina

Encontramos diferenças significativas entre as frequências alélicas dos indivíduos PIG quando comparados com os controles AIG ($\chi^2=7,1$; $p=0,0001$). A frequência do alelo CT₁₇ foi significativamente superior no grupo PIG do que no grupo AIG (0,65 vs. 0,43). O alelo CT₁₈ foi mais freqüente no grupo AIG do que no grupo PIG (0,32 vs. 0,12). A distribuição de frequências alélicas em indivíduos GIG foi diferente da dos controles AIG ($\chi^2=22,7$; $p=0, 01$). O alelo CT₁₈ foi mais freqüente nos indivíduos GIG do que nos controles AIG (0,43 vs. 0,32) e o alelo CT₁₇ foi mais freqüente nos AIG do que nos GIG (0,43 vs. 0,31).

4.2 - Frequências genóticas segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Os principais genótipos do polimorfismo *IGF1.PCR1* encontrados aparecem resumidos na tabela 35. De modo geral, os genótipos mais freqüentes foram: homozigotos CT₁₇/CT₁₇ (32,2%) e CT₁₈/CT₁₈ (17,1%). Na análise por grupo

fenotípico, observou-se que nos indivíduos PIG as maiores frequências genotípicas foram de homozigotos CT_{17}/CT_{17} (46,4%) e heterozigotos CT_{17}/CT_{18} (9,9%). Entretanto, em AIG os genótipos mais freqüentes foram os homozigotos CT_{17}/CT_{17} (30,1%) e os homozigotos CT_{18}/CT_{18} (18,9%). Nos indivíduos GIG, o genótipo mais freqüente foi homozigoto CT_{18}/CT_{18} (29,0%) seguido do homozigoto CT_{17}/CT_{17} (17,1%).

Tabela 35 - Frequências genotípicas do polimorfismo *IGF1.PCR1* segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	PIG	AIG	GIG	Total
CT_(n)	n=181	n=385	n=117	n=683
CT_{17}/CT_{17}	84 (46,4%)	116 (30,1%)	20 (17,1%)	220 (32,2%)
CT_{17}/CT_{18}	18 (9,9%)	30 (7,8%)	9 (7,7%)	57 (8,3%)
CT_{18}/CT_{18}	10 (5,5%)	73 (18,9%)	34 (29,0%)	117 (17,1%)
CT_{17}/CT_{19}	7 (3,9%)	9 (2,3%)	9 (7,7%)	25 (3,7%)
CT_{17}/CT_{20}	6 (3,3%)	21 (5,4%)	2 (1,7%)	29 (4,2%)
CT_{17}/CT_{21}	7 (3,9%)	9 (2,3%)	3 (2,6%)	19 (2,8%)
CT_{17}/CT_{22}	7 (3,9%)	10 (2,6%)	2 (1,7%)	19 (2,8%)
CT_{17}/CT_{23}	11 (6,1%)	8 (2,1%)	2 (1,7%)	21 (3,1%)
Outros	31 (17,1%)	109 (28,3%)	36 (30,8%)	176 (25,8%)

CT_(n): Número de repetições do dinucleotídeo citosina-timina.

4.3 – Associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Após análise das frequências alélicas e genotípicas, decidimos considerar o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1* dividido em três categorias: homozigotos para o alelo comum CT_{17} (C/C), heterozigoto (C/V) e homozigoto para alelos variantes (alelos diferentes de CT_{17} ; V/V).

A tabela 36 apresenta as frequências dos diferentes genótipos do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG, AIG e GIG. Houve diferenças significativas na distribuição de frequências genotípicas entre os três grupos fenotípicos estudados ($\chi^2=54,6$; $p<0,0001$).

Tabela 36 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Peso Nascer	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>			Total
	C/C	C/V	V/V	
PIG	84 (46,4%)	66 (36,5%)	31 (17,1%)	181 (100%)
AIG	116 (30,1%)	99 (25,7%)	170 (44,2%)	385 (100%)
GIG	20 (17,1%)	32 (27,3%)	65 (55,6%)	117 (100%)
Total	220	197	266	683

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigoto de alelos variantes.

Encontramos uma frequência significativamente superior de portadores do alelo comum em indivíduos PIG do que em indivíduos AIG (82,9% vs. 55,8%; $\chi^2=39,3$; $p<0,0001$. Gráfico 19). Os indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum do polimorfismo *IGF1.PCR1* apresentaram maior chance de nascer PIG do que AIG, quando comparados com homozigotos variantes (OR:3,8 IC 95%:2,5-5,9). Nos indivíduos GIG, houve maior frequência de indivíduos homozigotos de alelos variantes do que em AIG (55,6% vs. 44,2%; $\chi^2=4,7$; $p=0,005$. Gráfico 19). Os homozigotos variantes apresentaram maior chance de nascer GIG do que AIG, quando comparados com indivíduos portadores de pelo menos um alelo comum (OR: 2,1 IC 95%:1,2-3,5).

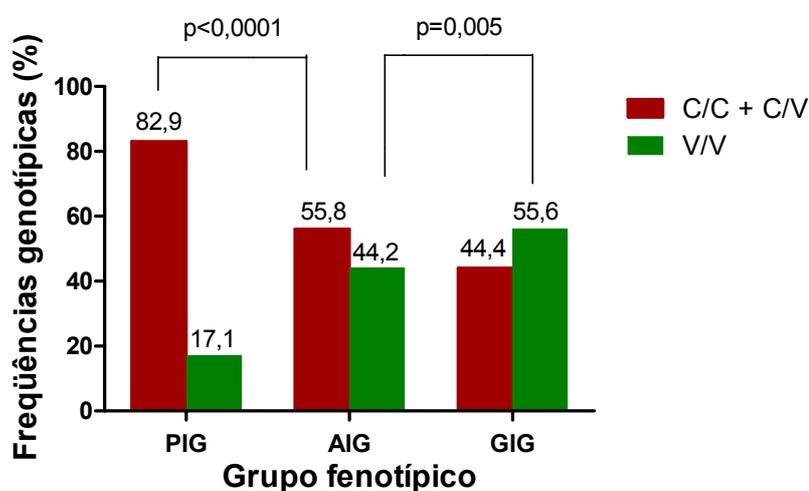


Gráfico 19 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* segundo a presença do alelo comum e a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional . **C/C:** Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigoto de alelos variantes.

4.4 - Associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e a estimativa da composição corporal ao nascimento

A tabela 37 resume as frequências dos três genótipos do polimorfismo *IGF1.PCR1* nos indivíduos PIG segundo a composição corporal ao nascimento estimada através do IP de Rohrer. Não houve diferenças significativas entre as frequências genóticas de indivíduos PIG com composição corporal simétrica e assimétrica ($\chi^2=0,15$; $p=0,92$).

Tabela 37 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento

Percentil do Índice Ponderal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>			Total
	C/C	C/V	V/V	
< 10 percentil (assimétrico)	28 (62,2%)	13 (28,9%)	4 (8,9%)	45 (100%)
≥ 10 percentil (simétrico)	84 (61,8%)	42 (30,9%)	10 (7,3%)	136 (100%)
Total	42	75	117	181

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

A tabela 38 apresenta as frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* nos indivíduos GIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento avaliada pelo IP de Rohrer. Não foram encontradas diferenças entre as frequências genóticas de indivíduos GIG simétricos e assimétricos ($\chi^2=2,34$; $p=0,12$).

Tabela 38 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos GIG segundo a estimativa da composição corporal ao nascimento

Percentil do Índice Ponderal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	C/C + C/V	V/V	
≥ 90 percentil (assimétrico)	24 (53,3%)	21 (46,7%)	45 (100%)
< 90 percentil (simétrico)	28 (38,9%)	44 (61,1%)	72 (100%)
Total	77	122	117

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variante.

4.5 - Associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e a ocorrência de *Catch-up* em indivíduos nascidos PIG

4.5 a - Polimorfismo *IGF1.PR1* e *Catch-up* Estatural

Para avaliar a possível associação entre polimorfismo *IGF1.PCR1* e a ocorrência de *catch-up* de estatura em indivíduos PIG, foram comparadas as frequências genóticas entre ambos os subgrupos fenotípicos: PIG com e sem *catch-up* de estatura. O *catch-up* de estatura foi avaliado em dois momentos: aos 9-10 anos e aos 23-25 anos, usando-se os dois critérios descritos anteriormente, o critério tradicional e o critério proposto por Ong *et al.*⁸

Quando a presença de *catch-up* foi avaliada, usando-se o critério tradicional, não se encontraram diferenças entre as frequências genóticas dos indivíduos PIG com e sem recuperação de estatura, nem aos 9-10 anos ($p=0,66$; Tabela 39) nem aos 23-25 anos ($p=0,57$; Tabela 40).

Tabela 39 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério tradicional) aos 9-10 anos (modelo dominante)

<i>Catch-up</i> Estatural	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	V/V + C/V	C/C	
Ausente	2 (60,0%)	3 (40,0%)	5 (100%)
Presente	40 (45,9%)	34 (54,1%)	74 (100%)
Total	42	37	79

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

Tabela 40 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério tradicional) aos 23-25 anos (modelo dominante)

<i>Catch-up</i> Estatural	Genótipo do <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	V/V + C/V	C/C	
Ausente	17 (48,6%)	18 (51,4%)	35 (100%)
Presente	80 (54,8%)	66 (45,2%)	146 (100%)
Total	97	84	181

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

Nas tabelas 41 e 42 apresentamos a comparação das frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* entre indivíduos PIG com e sem *catch-up* de estatura, avaliado aos 9-10 anos e aos 23-25 anos, respectivamente, segundo o critério de Ong *et al.*⁸ Aos 9-10 anos, não houve diferenças significativas entre as frequências genóticas dos indivíduos PIG com e sem *catch-up* de estatura ($p=1,0$). Quando comparamos as frequências genóticas entre os PIG com e sem *catch-up*, avaliado aos 23-25 anos, encontramos uma maior frequência de indivíduos portadores de pelo menos um alelo variante dentre aqueles PIG que não realizaram recuperação de estatura (56,1% vs. 40,9%; $\chi^2=3,9$; $p=0,04$). Os PIG portadores de alelos variantes apresentaram maior chance (OR: 1,8 IC 95%: 1,1-3,4) de não realizar *catch-up* estatural quando comparados com os homozigotos para o alelo comum.

Tabela 41 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério de Ong *et al.*⁸) aos 9-10 anos (modelo dominante)

Catch-up Estatura	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	V/V + C/V	C/C	
Ausente	8 (38,1%)	13 (61,9%)	21 (100%)
Presente	23 (39,7%)	35 (60,3%)	58 (100%)
Total	31	48	79

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

Tabela 42 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Estatural (critério de Ong *et al.*⁸) avaliado aos 23-25 anos (modelo dominante)

Catch-up Estatural	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	V/V + C/V	C/C	
Ausente	37 (56,1%)	29 (43,9%)	66 (100%)
Presente	47 (40,9%)	68 (59,1%)	115 (100%)
Total	84	97	181

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos; **V/V:** Homozigotos de alelos variantes.

4.5 b - Polimorfismo *IGF1.PCR1* e *Catch-up* Ponderal

Foi testada a possível associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e a ocorrência de *catch-up* de peso nos indivíduos PIG mediante a comparação das frequências genóticas entre os subgrupos com e sem *catch-up* de peso aos 9-10 anos.

As tabelas 43 e 44 apresentam as frequências genóticas desse polimorfismo nos dois subgrupos de indivíduos PIG, com e sem *catch-up* ponderal, usando o critério tradicional e o critério proposto por Ong *et al.* ⁸, respectivamente. Não houve associação entre o genótipo *IGF1.PCR1* e a recuperação ponderal até os 9-10 anos nestes indivíduos, nem usando o critério tradicional ($p=1,0$) e nem usando o critério de Ong *et al.* ⁸, ($p=1,0$).

Tabela 43 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal (critério tradicional) aos 9-10 anos (modelo dominante)

<i>Catch-up</i> Ponderal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	V/V + C/V	C/C	
Ausente	39 (95,1%)	2 (4,9%)	41 (100%)
Presente	35 (92,1%)	3 (7,9%)	38 (100%)
Total	74	5	79

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos;
V/V: Homozigotos de alelos variantes.

Tabela 44 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos PIG segundo a ocorrência de *Catch-up* Ponderal (critério de Ong *et al.* ⁸) aos 9-10 anos (modelo recessivo)

<i>Catch-up</i> Ponderal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	C/C + C/V	V/V	
Ausente	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19 (100%)
Presente	20 (33,3%)	40 (66,7%)	60 (100%)
Total	30	49	79

C/C: Homozigotos de alelo comum; **C/V:** Heterozigotos;
V/V: Homozigotos de alelos variantes.

4.6 - Associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e a ocorrência de *Catch-down* em indivíduos nascidos GIG

4.6 a – Polimorfismo *IGF1.PCR1* e *Catch-down* Ponderal

A tabela 45 apresenta as frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *catch-down* de peso avaliada aos 9-10 anos pelo critério proposto por Ong *et al.*⁸ Não houve diferenças entre a distribuição dos genótipos em ambos os subgrupos de indivíduos GIG, com e sem *catch-down* de peso ($\chi^2=0,04$; $p=0,83$).

Tabela 45 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Ponderal aos 9-10 anos (modelo recessivo)

<i>Catch-down</i> Ponderal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	C/C + C/V	V/V	
Ausente	22 (46,8%)	25 (53,2%)	47 (100%)
Presente	7 (50,0%)	7 (50,0%)	14 (100%)
Total	29	32	61

C/C: Homozigotos de alelos comuns; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos alelos variantes

4.6 b – Polimorfismo *IGF1.PCR1* e *Catch-down* Estatural

Na tabela 46 aparecem comparadas as frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* entre indivíduos GIG com e sem *catch-down* de estatura avaliado aos 9-10 anos. Não houve diferença na distribuição dos genótipos em ambos os subgrupos de indivíduos GIG ($p=0,44$).

Tabela 46 - Frequências genóticas do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos GIG segundo a ocorrência de *Catch-down* Estatural aos 9-10 anos

<i>Catch-down</i> Estatural	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>		Total
	C/C + C/V	V/V	
Presente	11 (40,7%)	16 (59,3%)	27 (100%)
Ausente	18 (52,9%)	16 (47,1%)	34 (100%)
Total	29	32	61

C/C: Homozigotos do alelo comum; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

4.7 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre as características fenotípicas ao nascimento e aos 9-10 anos

Os resultados da ANOVA para verificar a possível influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre as características antropométricas ao nascimento e na idade de 9-10 anos aparecem resumidos na Tabela 47. Houve influência do genótipo *IGF1.PCR1* sobre o peso ($p < 0,01$) e comprimento ao nascimento ($p < 0,01$), assim como sobre o Δ escore Z de peso entre o nascimento e os 9-10 anos ($p < 0,01$).

Tabela 47 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre parâmetros antropométricos ao nascimento e aos 9-10 anos (ANOVA)

Variável Dependente	Fatores Explanatórios	Valor p	R ²
Escore Z	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	<0,01	0,80
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,44	
Peso nascer	Tabagismo materno	<0,01	0,08
	Escolaridade materna	0,08	
Escore Z	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	<0,01	0,47
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,14	
Comprimento nascer	Tabagismo materno	0,10	0,08
	Escolaridade materna	0,08	
Escore Z	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,17	0,07
Peso escolar	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,74	
Escore Z	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,07	0,11
Estatura escolar	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,66	
Δ Escore Z peso (0-9/10 anos)	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	<0,01	0,30
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,73	
Δ Escore Z estatura (0-9/10 anos)	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,09	0,20
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,23	
Escore Z	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,10	0,05
IMC escolar	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,32	

PNIG: Peso ao nascimento para a idade gestacional

Os gráficos 20 e 21 apresentam as médias do peso e comprimento ao nascimento dos indivíduos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*. Os

indivíduos homozigotos do alelo comum do polimorfismo *IGF1.PCR1* nasceram com peso menor que o dos homozigotos de alelos variantes (escore Z: $-0,77 \pm 1,27$ vs. $-0,04 \pm 1,36$; $p < 0,01$) e esses últimos com peso maior que os indivíduos heterozigotos (escore Z: $-0,04 \pm 1,36$ vs. $-0,51 \pm 1,47$; $p < 0,01$). Os homozigotos do alelo comum nasceram com comprimento menor que o dos heterozigotos (escore Z: $-1,14 \pm 1,22$ vs. $-0,85 \pm 1,27$; $p < 0,01$) e que o dos homozigotos de alelos variantes (escore Z: $-1,14 \pm 1,22$ vs. $-0,51 \pm 1,38$; $p < 0,01$). Adicionalmente os heterozigotos nasceram com comprimento menor que o dos homozigotos de alelos variantes (escore Z: $-0,85 \pm 1,27$ vs. $-0,51 \pm 1,38$; $p < 0,01$). Essas diferenças de peso e comprimento permaneceram independentemente da contribuição do sexo, tabagismo materno e escolaridade materna.

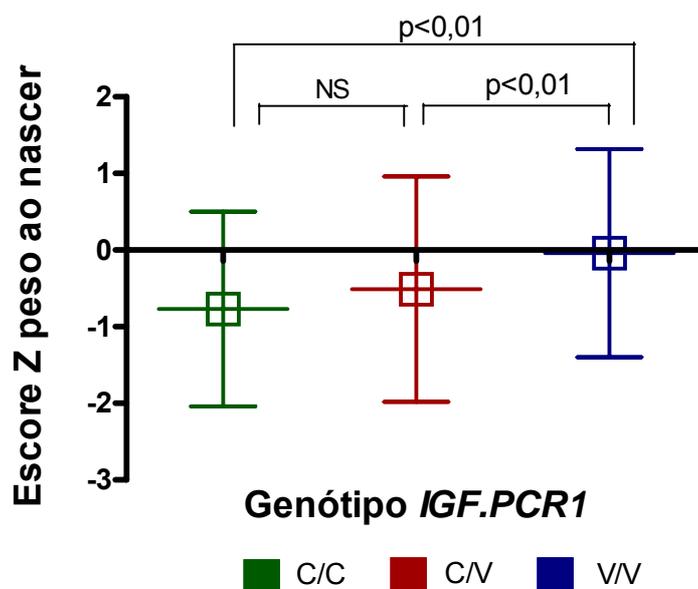


Gráfico 20 – Peso ao nascimento segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*. Análise controlada por sexo, tabagismo materno e escolaridade materna. C/C: Homozigotos do alelo comum; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

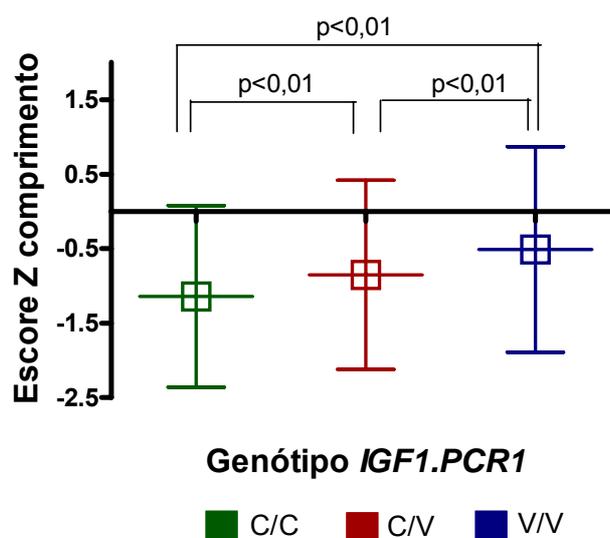


Gráfico 21 – Comprimento ao nascimento segundo o genótipo *IGF1.PCR1*. Análise controlada por sexo, tabagismo materno e escolaridade materna. C/C: Homozigotos do alelo comum; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

O Δ escore Z de peso entre o nascimento e os 9-10 anos foi significativamente maior em indivíduos homozigotos do alelo comum do que em homozigotos de alelos variantes ($0,41 \pm 1,32$ vs. $0,01 \pm 1,40$; $p < 0,01$), mesmo quando a análise foi controlada por possíveis fatores confundidores, tais como sexo e peso ao nascimento (Gráfico 22).

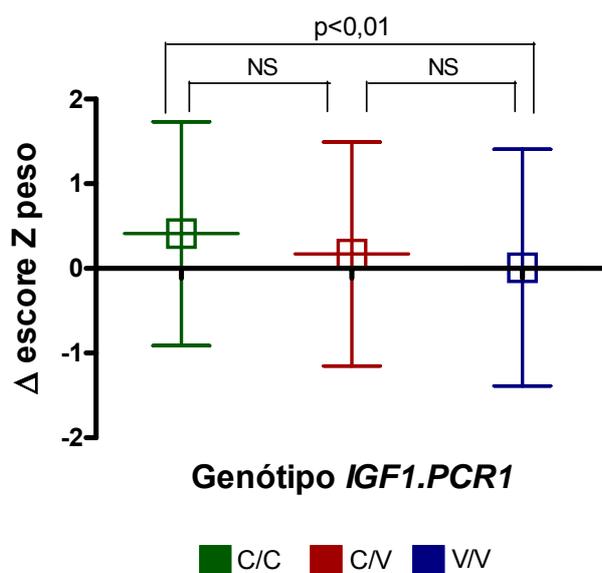


Gráfico 22 – Delta do escore Z de peso do nascimento até os 9/10 anos segundo o genótipo *IGF1.PCR1*. Análise controlada por sexo, tabagismo materno e escolaridade materna. C/C: Homozigotos do alelo comum; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes.

4.8 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos

A tabela 48 descreve os resultados da ANOVA mostrando que não houve influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre os parâmetros antropométricos nem sobre a pressão arterial aos 23-25 anos.

Tabela 48 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre parâmetros antropométricos e Pressão Arterial aos 23-25 anos (ANOVA)

Variável Dependente	Fatores Explanatórios	Valor p	R ²
Escore Z estatura	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,65	0,12
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,35	
Índice Massa Corporal*	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,79	0,26
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,72	
Circunferência* Abdominal	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,76	0,23
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,85	
Pressão Arterial Sistólica**	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,61	0,41
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,89	
Pressão Arterial Diastólica**	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,73	0,28
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,99	

PNIG: Peso ao nascer para a idade gestacional; * Ajustado por sexo; ** Ajustado por sexo, estatura e circunferência abdominal.

4.9 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos

A tabela 49 resume os resultados da ANOVA, verificando a possível influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre os parâmetros metabólicos estudados aos 23-25 anos. A interação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e o peso ao nascimento para a idade gestacional influenciou significativamente as concentrações plasmáticas de triglicérides e de fibrinogênio aos 23-25 anos ($p=0,04$ e $p=0,03$; respectivamente).

Tabela 49 - Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre parâmetros metabólicos aos 23-25 anos (ANOVA)

Variável Dependente	Fatores explanatórios	Valor p	R ²
Log IGF-I	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,88	0,55
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,40	
Insulina	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,31	0,63
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,44	
Glicose	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,72	0,12
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,50	
HOMA IR	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,23	0,25
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,50	
QUICKI	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,52	0,23
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,21	
Colesterol Total	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,33	0,11
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,15	
Colesterol HDL	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,47	0,20
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,42	
Colesterol LDL	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,84	0,13
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,07	
Triglicérides	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	<0,01	0,18
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,04	
Fibrinogênio	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	0,02	0,18
	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i> x PNIG	0,03	

PNIG: Peso ao nascer para a idade gestacional; Todas as análises ajustadas por sexo, estatura e circunferência abdominal.

4.9 a – Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre as concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos

A tabela 50 apresenta a comparação entre as concentrações plasmáticas médias de triglicérides dos indivíduos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional e estratificados pelo genótipo *IGF1.PCR1*. No grupo de indivíduos PNIG, os homozigotos do alelo comum apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides mais elevadas que as dos heterozigotos (98±51 vs. 85±65 mg/dL; p=0,01) e que a dos homozigotos de alelos variantes

(98±51 vs. 80±46 mg/dL; p=0,01). Adicionalmente, os heterozigotos apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides mais elevadas que as dos homozigotos de alelos variantes (85±65 vs. 80±46 mg/dL; p=0,04). No grupo controle não houve diferenças significativas entre os triglicérides plasmáticos dos indivíduos estratificados pelo genótipo *IGF1.PCR1*. Entretanto, dentre os indivíduos GIG, aqueles homozigotos do alelo comum apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides mais elevadas que as dos heterozigotos (120±91 vs. 103±39 mg/dL; p=0,03) e que as dos homozigotos de alelos variantes (120±91 vs. 87±39 mg/dL; p=0,03). Os indivíduos GIG heterozigotos apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides mais elevadas que as dos homozigotos de alelos variantes (103±39 vs. 87±39 mg/dL; p<0,01).

Tabela 50 – Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*, fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Peso nascer	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Triglicérides (mg/dL)	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Triglicérides (mg/dL)	Valor p
PIG	C/C	98 ± 51	C/V	85 ± 65	0,01
	C/C	98 ± 51	V/V	80 ± 46	0,01
	C/V	85 ± 65	V/V	80 ± 46	0,04
AIG	C/C	87 ± 43	C/V	78 ± 34	0,12
	C/C	87 ± 43	V/V	93 ± 53	0,24
	C/V	78 ± 34	V/V	93 ± 53	0,77
GIG	C/C	120 ± 91	C/V	103 ± 39	0,03
	C/C	120 ± 91	V/V	87 ± 39	0,03
	C/V	103 ± 39	V/V	87 ± 39	<0,01

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelo comum; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos alelos variantes.

Na Tabela 51 aparecem descritas as comparações entre as médias de triglicérides de indivíduos PIG, AIG e GIG dentro de cada genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*. Do total de indivíduos homozigotos para o alelo comum, os indivíduos PIG e GIG apresentaram triglicérides plasmáticos mais elevados que os AIG (98±51 vs. 87±43 mg/dL; p=0,01 e 120±91 vs. 87±43 mg/dL; p=0,03; respectivamente). Os indivíduos PIG heterozigotos mostraram triglicérides mais elevados que os controles

(85±65 vs. 78±34 mg/dL; p=0,03). Dentre os homozigotos de alelos variantes, os indivíduos PIG apresentaram concentrações plasmáticas de triglicérides mais reduzidas que os controles AIG (80±46 vs. 93±53 mg/dL; p=0,03) e que os indivíduos GIG (80±46 vs. 87±39 mg/dL; p=0,04). Adicionalmente, os indivíduos GIG mostraram concentrações plasmáticas de triglicérides mais reduzidas que os controles AIG (87±39 vs. 93±53 mg/dL; p=0,03).

Tabela 51 – Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*

Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Peso nascer	Triglicérides (mg/dL)	Peso Nascer	Triglicérides (mg/dL)	Valor p
C/C	PIG	98 ± 51	AIG	87 ± 43	0,01
	PIG	98 ± 51	GIG	120 ± 91	0,16
	AIG	87 ± 43	GIG	120 ± 91	0,03
C/V	PIG	85 ± 65	AIG	78 ± 34	0,03
	PIG	85 ± 65	GIG	103 ± 39	0,12
	AIG	78 ± 34	GIG	103 ± 39	0,24
V/V	PIG	80 ± 46	AIG	93 ± 53	0,03
	PIG	80 ± 46	GIG	87 ± 39	0,04
	AIG	93 ± 53	GIG	87 ± 39	0,03

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelo comum; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes.

No gráfico 23 aparecem representadas as concentrações médias de triglicérides plasmáticos aos 23-25 anos dos indivíduos segundo o genótipo *IGF1.PCR1*. Os indivíduos homozigotos do alelo comum mostraram concentrações plasmáticas de triglicérides mais elevadas que os heterozigotos (94±52 vs. 80±39 mg/dL; p<0,01) e que os homozigotos de alelos variantes (94±52 vs. 91±48 mg/dL; p=0,02). Essas diferenças permaneceram independentemente da contribuição do sexo, do peso ao nascimento e do IMC aos 23-25 anos. Não houve diferença entre heterozigotos e homozigotos de alelos variantes (p=0,15).

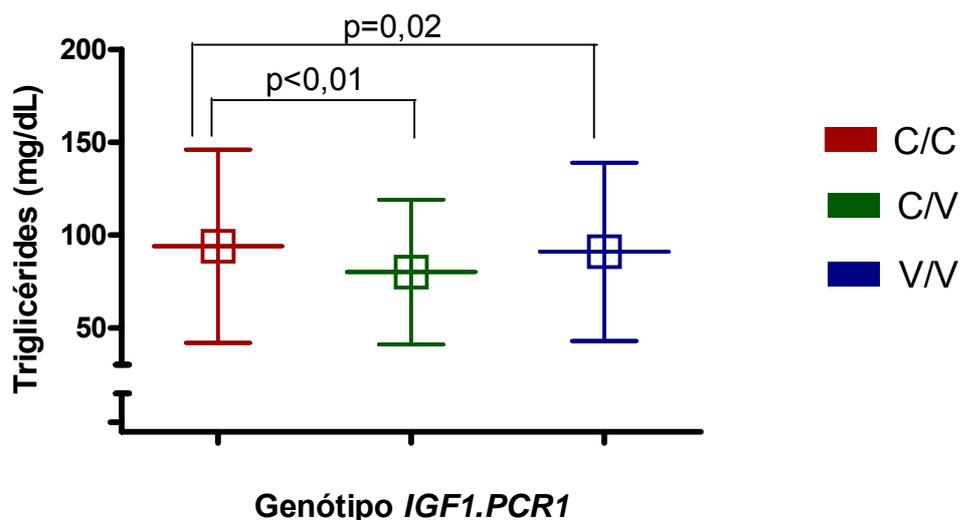


Gráfico 23 – Concentrações plasmáticas de triglicérides aos 23-25 anos segundo o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*. C/C: Homozigotos de alelo comum; C/V: Heterozigotos; V/V: Homozigotos de alelos variantes; ajustado pela classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional.

4.9 b – Influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio aos 23-25 anos

Na tabela 52 aparecem as concentrações plasmáticas de fibrinogênio dos indivíduos estratificados pelo genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*, fixando o peso ao nascimento para a idade gestacional. Nos indivíduos PIG, aqueles portadores do alelo comum em homozigose mostraram concentrações plasmáticas de fibrinogênio mais elevadas que as dos heterozigotos (312 ± 97 vs. 286 ± 56 mg/dL; $p < 0,01$) e que as dos homozigotos de alelos variantes (312 ± 97 vs. 279 ± 73 mg/dL; $p < 0,01$). As concentrações plasmáticas de fibrinogênio dos indivíduos PIG heterozigotos também foram superiores às dos homozigotos de alelos variantes (286 ± 56 vs. 279 ± 73 mg/dL; $p = 0,01$). Entretanto, não houve diferenças entre as concentrações médias de fibrinogênio plasmático dentro dos grupos AIG e GIG quando estratificados pelo genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1*.

Tabela 52 – Concentrações plasmáticas de fibrinogênio aos 23-25 anos segundo o genótipo *IGF1.PCR1*, fixando a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional

Peso nascer	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Fibrinogênio (mg/dL)	Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Fibrinogênio (mg/dL)	Valor p
	C/C	312 ± 97	C/V	286 ± 56	<0,01
PIG	C/C	312 ± 97	V/V	279 ± 73	<0,01
	C/V	286 ± 56	V/V	279 ± 73	0,01
	C/C	292 ± 61	C/V	296 ± 53	0,76
AIG	C/C	292 ± 61	V/V	300 ± 73	0,61
	C/V	296 ± 53	V/V	300 ± 73	0,14
	C/C	324 ± 103	C/V	305 ± 69	0,24
GIG	C/C	324 ± 103	V/V	298 ± 69	0,13
	C/V	305 ± 69	V/V	298 ± 69	0,80

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelo comum; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos alelos variantes.

Adicionalmente, foram comparadas as concentrações médias de fibrinogênio plasmático de indivíduos PIG, AIG e GIG dentro de cada um dos genótipos do polimorfismo *IGF1.PCR1* (tabela 53). Do total de homozigotos do alelo comum, os indivíduos PIG apresentaram concentrações plasmáticas de fibrinogênio superiores às dos controles AIG (312±97 vs. 292±61 mg/dL; p=0,03). Não houve diferenças entre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio de indivíduos PIG e GIG (p=0,82) e entre as dos indivíduos GIG e AIG (p=0,13), respectivamente. Dentro do grupo de heterozigotos, não houve diferenças significativas entre as médias de fibrinogênio de indivíduos PIG, AIG e GIG. No grupo total de homozigotos de alelos variantes, os indivíduos nascidos PIG apresentaram menores concentrações plasmáticas de fibrinogênio que os controles AIG (279±73 vs. 300±73 mg/dL; p=0,03). Não foram detectadas diferenças entre as concentrações de fibrinogênio plasmático de indivíduos PIG e GIG (p=0,21), nem entre as dos indivíduos GIG e AIG (p=0,57).

Tabela 53 – Fibrinogênio plasmático aos 23-25 anos segundo a classificação do peso ao nascimento para a idade gestacional, fixando o genótipo *IGF1.PCR1*

Genótipo <i>IGF1.PCR1</i>	Peso nasc	Fibrinogênio (mg/dL)	Peso Nasc	Fibrinogênio (mg/dL)	Valor p
C/C	PIG	312 ± 97	AIG	292 ± 61	0,03
	PIG	312 ± 97	GIG	324 ± 103	0,82
	AIG	292 ± 61	GIG	324 ± 103	0,13
C/V	PIG	286 ± 56	AIG	296 ± 53	0,22
	PIG	286 ± 56	GIG	305 ± 69	0,40
	AIG	296 ± 53	GIG	305 ± 69	0,96
V/V	PIG	279 ± 73	AIG	300 ± 73	0,03
	PIG	279 ± 73	GIG	298 ± 69	0,21
	AIG	300 ± 73	GIG	298 ± 69	0,57

Valores expressos em média ± desvios-padrão; **C/C**: Homozigotos de alelo comum; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes.

O gráfico 24 mostra que os indivíduos homozigotos do alelo comum apresentaram concentrações plasmáticas de fibrinogênio mais elevadas que as dos heterozigotos (303±81 vs. 293±56 mg/dL; $p=0,03$) e que as dos homozigotos variantes (303±81 vs. 296±72 mg/dL; $p=0,01$). Não houve diferença entre o fibrinogênio plasmático dos heterozigotos quando comparados com homozigotos variantes (293±56 vs. 296±72 mg/dL; $p=0,64$).

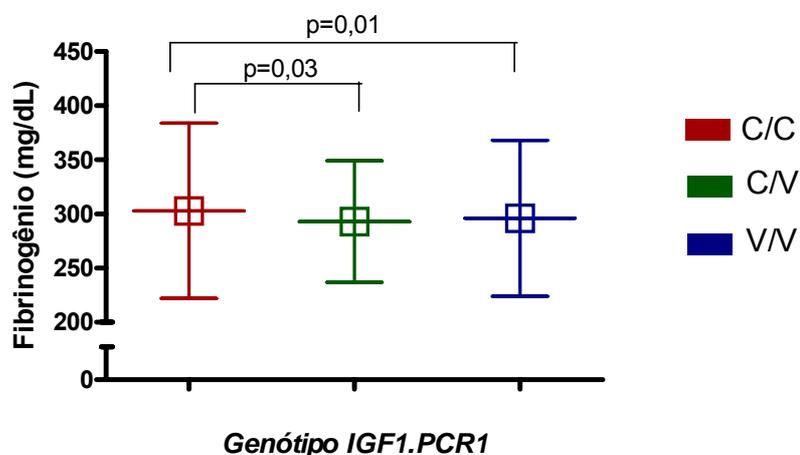


Gráfico 24 – Fibrinogênio aos 23-25 anos segundo o genótipo *IGF1.PCR1*. Modelo codominante; **C/C**: Homozigotos de alelo comum; **C/V**: Heterozigotos; **V/V**: Homozigotos de alelos variantes.

DISCUSSÃO

A hipótese da ODSO associa a ocorrência de eventos adversos em fases precoces da vida a alterações estruturais e funcionais permanentes. Essas alterações predisõem a doenças na vida adulta, incluindo a obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares ¹².

O conceito de ODSO tem a sua base na relação, descrita em 1986 por David Barker, entre o baixo peso ao nascimento e maior risco cardiovascular na vida adulta ¹. Uma das principais limitações da maioria dos estudos relacionados à hipótese proposta por Barker é o caráter retrospectivo dessas análises. Nesses estudos se descreve o perfil cardiometabólico de uma população e se relaciona com o peso ao nascimento, sem ser levado em consideração o progresso das medidas antropométricas e das características metabólicas ao longo da vida. No presente estudo, comparamos a evolução de parâmetros antropométricos em indivíduos PIG, AIG e GIG do nascimento até os 23-25 anos, além de avaliar alguns fatores de risco cardiometabólico nesses indivíduos ao atingirem a vida adulta.

Embora as associações epidemiológicas entre o peso ao nascimento e o risco cardiometabólico posterior pareçam consistentes, os fatores fisiopatológicos envolvidos, ambientais ou genéticos, são pouco conhecidos. O IGF-I parece ser um desses fatores, pois é o principal regulador do crescimento pré e pós-natal e apresenta funções metabólicas similares às da insulina, modulando a sensibilidade periférica a esse hormônio. Além disso, o IGF-I atua sobre o sistema cardiovascular, induzindo vasodilatação, anti-agregação plaquetária e inibindo a apoptose de células vasculares e cardiomiócitos ^{40,104,45}. No presente trabalho, estudou-se a frequência de dois polimorfismos no gene *IGF1* e sua associação com o crescimento pré e pós-natal e com o risco cardiometabólico em um grupo de indivíduos brasileiros nascidos PIG, AIG e GIG pertencentes a uma coorte prospectiva. Esses polimorfismos se localizam num segmento do *IGF1* com elevado desequilíbrio de ligação, que se estende desde a região promotora até o íntron 3 ^{105, 106}.

ESTIMATIVA DA COMPOSIÇÃO CORPORAL AO NASCIMENTO, CRESCIMENTO PÓS-NATAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO DE INDIVÍDUOS PIG, AIG E GIG

As proporções de indivíduos PIG (9,7%) e GIG (6,1%) da presente coorte são concordantes com dados da Organização Mundial da Saúde, que estima, dependendo da região geográfica, uma frequência entre 2,3 e 26% de recém-

nascidos PIG e entre 1 e 10% de recém-nascidos GIG ¹⁰⁷. Os indivíduos PIG e GIG representam grupos heterogêneos e essa heterogeneidade está relacionada aos fatores etiológicos associados a ambas as condições ^{97,108}. A estimativa da composição corporal ao nascimento, através do IP de Rohrer, pode ser útil no diagnóstico das possíveis causas dos fenótipos PIG ¹⁰⁹ e GIG ¹¹⁰, respectivamente. O IP de Rohrer apresenta boa correlação com as pregas cutâneas ao nascimento, tanto em indivíduos a termo ¹¹¹, como em pré-termos ¹¹² e é uma medida sensível na detecção do crescimento intrauterino assimétrico em ambas as condições ¹¹³.

No presente estudo, com a utilização combinada do IP de Rohrer e a relação entre o peso e a idade gestacional, foram identificados seis padrões distintos de crescimento pré-natal: PIG com IP baixo, PIG com IP normal, AIG com IP baixo, AIG com IP elevado, GIG com IP normal e GIG com IP elevado. As categorias de PIG com IP baixo e normal correspondem a indivíduos com crescimento intrauterino assimétrico e simétrico, respectivamente. A maioria dos indivíduos PIG deste estudo foram simétricos, incluindo os indivíduos PIG constitucionais que resultam de uma taxa de crescimento inferior à média, mas, normal, similar aos pais e irmãos ^{113,114}. Apenas uma quarta parte dos indivíduos PIG teve crescimento pré-natal assimétrico, ou seja, peso ao nascimento inadequadamente baixo para o seu comprimento. Este padrão resulta de RCIU causada por má nutrição materna ou alterações vasculares útero-placentárias ^{114, 115}. Esses dados coincidem com resultados de estudos prévios que apontam o crescimento pré-natal simétrico em PIG como o padrão mais freqüente ¹¹³.

Os indivíduos AIG com IP baixo caracterizam a RCIU subclínica e provavelmente são crianças que, embora nasçam com peso adequado para a idade gestacional, sofreram redução do ganho de peso no final da gestação. Esses indivíduos parecem apresentar perfil metabólico similar aos PIG com RCIU ¹¹⁶. O grupo de indivíduos AIG com IP elevado provavelmente represente aqueles com estatura genética baixa ^{109,113}. Por último, nos indivíduos GIG, o crescimento pré-natal simétrico foi mais freqüente que o assimétrico, como observado por outros autores ^{108,117}. Os indivíduos GIG com IP normal apresentaram crescimento intrauterino simétrico, correspondendo aos neonatos constitucionalmente grandes, relacionados a fatores genéticos ¹¹⁰. Recém-nascidos GIG com IP elevado são considerados assimétricos e apresentam tecido gorduroso aumentado ¹¹⁰. Embora o risco de ocorrência desse fenótipo seja elevado em gestações com diabetes melito,

também é observado em filhos de gestantes não-diabéticas^{108,117,118}. No presente estudo não foi possível avaliar o antecedente de diabetes gestacional, pois esse dado não constava no questionário original da coorte de nascimento de 1978/1979.

Estudos prévios levantaram a hipótese de que a composição corporal ao nascimento influencia o padrão de crescimento pós-natal e o risco cardiometabólico de indivíduos PIG¹¹⁴. Indivíduos PIG com RCIU e composição corporal assimétrica ao nascimento apresentam menor sensibilidade periférica à insulina^{26,119} e maior risco de síndrome metabólica na vida adulta¹²⁰ do que indivíduos AIG. No presente trabalho, não houve diferenças nos fatores de risco cardiometabólico nos entre indivíduos PIG simétricos e assimétricos.

Postula-se que o fenótipo GIG assimétrico está associado a consequências metabólicas desfavoráveis¹¹⁴. Recém-nascidos GIG assimétricos apresentam concentrações mais elevadas de leptina, insulina e glicose em sangue de cordão do que GIG simétricos, sugerindo maior risco cardiometabólico posterior em GIG assimétricos^{108,117}. Entretanto, os resultados do presente trabalho não confirmam essa hipótese. Excetuando-se a tendência a maior estatura final, os GIG simétricos não diferiram dos GIG assimétricos em nenhum dos outros parâmetros antropométricos, clínicos e metabólicos avaliados na vida adulta. Essa diferença na estatura final entre indivíduos GIG simétricos e assimétricos confirma que o maior comprimento ao nascimento, observado nos GIG simétricos em relação aos assimétricos e aos controles AIG¹¹⁷, permanece até a vida adulta, reforçando a origem genética do fenótipo GIG simétrico.

Um dos achados importantes do presente estudo é que a estimativa da composição corporal ao nascimento através do IP de Rohrer não é um bom preditor do risco cardiometabólico de indivíduos nascidos PIG e GIG na vida adulta. Em consonância com este último resultado, estudos epidemiológicos na população geral não encontraram associação entre o IP de Rohrer e a pressão arterial na vida adulta^{121,122}.

Adicionalmente, foi avaliada a evolução dos parâmetros antropométricos dos grupos PIG, AIG e GIG desde o nascimento até os 23-25 anos. Uma das eventuais limitações do presente estudo consiste em que aos 9-10 anos não foram avaliados 100% dos indivíduos analisados ao nascimento e aos 23-25 anos. Entretanto, os subgrupos de indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG avaliados na idade escolar não apresentaram, ao nascimento, características diferentes aos restantes indivíduos.

Acreditamos, por tanto, que esse subgrupo é representativo do total de indivíduos avaliados nos outros dois momentos do estudo.

Como observado por outros autores, o grupo PIG mostrou *catch-up* ponderal e estatural, este último mais expressivo até os 9-10 anos^{8,123}. O grupo GIG desenvolveu *catch-down* de crescimento que foi mais significativo para o peso do que para a estatura¹²⁴. Em contraposição aos indivíduos PIG e GIG, os controles AIG mostraram evolução estável do peso e da estatura ao longo da vida, sem aceleração ou desaceleração significativas na velocidade de crescimento. As diferenças no padrão de crescimento de PIG e GIG em relação aos controles AIG são mais marcadas nos primeiros 9-10 anos, do que depois dessa idade. Esses resultados demonstram que indivíduos PIG, GIG e AIG diferem não apenas no padrão de crescimento intrauterino, mas também no crescimento pós-natal e que os fenômenos de *catch-up* e *catch-down* de crescimento pômbero-estatural de PIG e GIG, respectivamente, acontecem precocemente, nos primeiros anos de vida^{15,124}.

Como descrito em estudos prévios, os indivíduos PIG permanecem com estatura inferior à dos indivíduos AIG, tanto na infância^{125,32} quanto na vida adulta^{126,127,18}. Por outro lado, a diferença de peso ao nascimento entre indivíduos PIG e AIG desaparece na etapa escolar, pois nos primeiros anos de vida o *catch-up* ponderal é mais acentuado que o *catch-up* estatural⁸, amenizando a diferença de peso, mas não a de estatura. Na vida adulta, os indivíduos PIG desta coorte apresentaram índice HOMA IR e pressão arterial sistólica mais elevados que os controles AIG. Nestes indivíduos jovens, esses achados podem indicar risco mais elevado de resistência insulínica e hipertensão arterial *a posteriori*. Estudos prévios observaram sensibilidade periférica à insulina diminuída na etapa pré-puberal²⁶, na puberdade¹²⁸ e na vida adulta^{119,129} em indivíduos PIG e esta condição parece estar associada à expressão reduzida de GLUT-4 em músculo e tecido adiposo¹¹⁹. Grandes estudos epidemiológicos descreveram associação entre baixo peso ao nascimento e pressão arterial sistólica^{29,30}. Como esta associação parece ser mais forte com o incremento da idade¹³⁰, acreditamos que as diferenças de pressão arterial entre indivíduos PIG e AIG da presente coorte possam se acentuar nas próximas décadas. O risco incrementado de hipertensão arterial nos indivíduos PIG está associado à elevação do tono simpático intrínseco¹³¹ e ao aumento da atividade da enzima conversora da angiotensina¹³². Além disso, há diminuição na

síntese de elastina e incremento na disfunção endotelial^{133,134} resultando em rigidez arterial aumentada desde idades precoces até a vida adulta^{121,135,136}.

Várias evidências apontam que tanto o *catch-up* de estatura^{9,137} quanto o de peso^{11,27,123} parece aumentar o risco cardiometabólico de indivíduos PIG. Paralelamente, alguns estudos não conseguiram confirmar estes resultados^{138,139} e os mecanismos etiológicos envolvidos nesta associação não foram completamente elucidados. Uma das hipóteses propostas é que alterações na composição corporal, resultantes da rápida restauração da massa gorda em etapas precoces da vida, levariam à obesidade^{8,11}, à resistência insulínica^{140,27}, à elevação das concentrações plasmáticas de lipídeos^{141,142}, à hipertensão arterial^{121,122,143} e ao risco aumentado de doença cerebrovascular¹³⁷.

Nos indivíduos PIG da nossa coorte, a presença de *catch-up* ponderal até os 9-10 anos associou-se à maior resistência insulínica e concentrações plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides mais elevadas no início da vida adulta, mesmo sem associação com IMC ou circunferência abdominal, sugerindo perfil metabólico mais desfavorável nesses indivíduos. Em consonância com esses resultados, um estudo recente observou que, a despeito de IMC e circunferência abdominal similares, adultos jovens PIG apresentam maior porcentagem de gordura corporal que indivíduos AIG¹⁸. É provável que o perfil metabólico mais desfavorável observado nos indivíduos PIG da nossa coorte esteja relacionado com composição corporal mais desvantajosa nos PIG com *catch-up* ponderal, entretanto este aspecto não foi avaliado no presente estudo.

A ocorrência de *catch-up* ponderal e estatural nos indivíduos PIG da nossa coorte foi avaliada usando-se dois critérios. O mais tradicional considera *catch-up* significativo se o escore Z de peso ou estatura se torna superior a - 2 DP^{15,97}. O segundo critério proposto por Ong *et al.*⁸ considera *catch-up* quando o aumento no escore Z do peso ou estatura é maior a 0,67 pontos. Os nossos dados demonstram que o critério tradicional superestima a presença deste fenômeno. Alguns indivíduos PIG com peso e/ou estatura maior que -2 DP não experimentaram uma aceleração significativa que lhes permitisse mudar sua posição na curva de crescimento. Apenas mudanças maiores ou menores que 0,67 pontos no escore Z do parâmetro antropométrico avaliado são indicativos de *catch-up* e *catch-down* de crescimento clinicamente significativos, respectivamente⁸. Isso porque 0,67 pontos representam a extensão de cada banda percentilar no gráfico de crescimento padrão, ou seja, do

percentil 2 ao 9, do 9 ao 25, do 25 ao 50 e assim sucessivamente. O uso do critério tradicional de *catch-up* é útil na escolha dos indivíduos PIG a serem tratados com GH recombinante para melhora da estatura final ^{15,97}. Entretanto, sob o ponto de vista fisiopatológico, o critério de Ong *et al.* ⁸ nos parece mais apropriado quando a finalidade é o estudo das implicações metabólicas futuras do *catch-up* de crescimento em indivíduos PIG.

O presente trabalho demonstra que os indivíduos GIG, apesar do *catch-down* de crescimento, permaneceram com maior peso e estatura tanto na idade escolar, quanto na vida adulta. Esses indivíduos apresentaram IMC elevado, assim como circunferência abdominal e pressão arterial superiores às dos indivíduos AIG aos 23-25 anos. Estudos prévios em indivíduos GIG mostram sensibilidade periférica à insulina diminuída no período neonatal ⁵; maior peso, estatura e massa gorda na infância ^{32,144} e risco incrementado de síndrome metabólica na adolescência ¹⁹ quando comparados com controles AIG. Entretanto, não encontramos, na literatura, trabalhos descrevendo características antropométricas e metabólicas dos indivíduos GIG na vida adulta. Os nossos resultados são os primeiros a confirmar que o perfil cardiometabólico desfavorável dos indivíduos GIG presente desde idades precoces ^{5,19,32,144} persiste na vida adulta, aumentando o risco de hipertensão arterial e síndrome metabólica.

Uma das limitações deste estudo consiste na ausência do antecedente de diabetes gestacional nos indivíduos nascidos GIG. Entretanto, estudos prévios mostram que a maioria dos indivíduos GIG nasce de mães não-diabéticas e que o antecedente de diabetes gestacional está presente em apenas 20-27% ou menos das gestações de fetos GIG ^{31,110,117}. Adicionalmente, estudos recentes mostraram que recém-nascidos GIG ^{5, 117}, mesmo sem antecedentes de gestação com diabetes, apresentam perfil metabólico desfavorável e que estes fatores de risco persistem na idade escolar ¹¹⁸. Por tanto, acreditamos que a ausência desse dado não diminui a relevância dos nossos resultados.

Do ponto de vista da ODS ¹², o grau de disparidade entre o ambiente pré-natal e o pós-natal influencia a velocidade de crescimento nos primeiros anos de vida e o risco cardiometabólico em longo prazo. Esse grau de disparidade poderia ser prejudicial não só para indivíduos PIG, mas também para indivíduos GIG. Desta forma, o *catch-down* de crescimento nesses indivíduos poderia estar associado a perfil cardiometabólico mais favorável na vida adulta. Em nossa opinião, este é o

primeiro estudo a demonstrar que a ausência de *catch-down* ponderal em indivíduos GIG está associada a risco cardiometabólico incrementado no início da vida adulta, caracterizado por IMC, circunferência abdominal e pressão arterial diastólica mais elevados aos 23-25 anos.

Adicionalmente, os nossos resultados mostram que o *catch-up* e *catch-down* de estatura em indivíduos PIG e GIG, respectivamente, não influenciam o risco cardiometabólico futuro nesses indivíduos. Este achado pode ser explicado pelo fato de que as mudanças de peso e não as mudanças de estatura são as responsáveis pela modificação na massa gorda, no metabolismo energético e na sensibilidade à insulina¹², fatores fisiopatológicos reconhecidamente envolvidos no risco cardiometabólico.

POLIMORFISMO 737.738 DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE *IGF1*

O presente estudo é o primeiro a comparar as frequências genótípicas do polimorfismo *IGF1* 737.738 em indivíduos PIG, AIG e GIG e analisar associações entre esse polimorfismo e características fenotípicas em indivíduos GIG. Esse é um microsatélite altamente polimórfico e a sua distribuição alélica varia consideravelmente de uma população a outra. Nesta amostra de indivíduos brasileiros, composta fundamentalmente por brancos e mulatos, foram encontrados sete alelos diferentes com 6 a 22 repetições de CA. Distribuição alélica similar à encontrada no presente estudo foi descrita em indivíduos brancos norte-americanos¹⁴⁵, holandeses⁶³ e japoneses⁷⁴. Entretanto, alelos contendo 11 a 15 e 23 ou 24 repetições de CA foram encontrados em brancos e negros americanos⁷¹ assim como em chineses⁷⁰. Os alelos mais freqüentes no presente estudo foram o CA₁₉ seguido do CA₂₀, em concordância com estudos prévios em brasileiros¹⁴⁶, europeus^{52,63,72,81,147,148} e norte-americanos^{71,145}, mas não em indivíduos asiáticos nos quais o alelo CA₂₁ foi apontado como o segundo mais freqüente^{70,74}.

Os resultados deste trabalho demonstram que os alelos comuns do polimorfismo *IGF1* 737.738 estão associados ao fenótipo AIG, enquanto que os alelos variantes estão associados aos extremos de peso ao nascimento (fenótipos PIG e GIG). Embora estes resultados possam parecer contraditórios, é sabido que alguns fenômenos apresentam associação caracterizada por uma curva de distribuição em J ou U. Nesta categoria se encontram, por exemplo, as associações

do peso ao nascimento com a pressão arterial^{29,30} e com o risco de DM2 na vida adulta¹⁴⁹, pois ambos os desfechos são mais elevados em indivíduos nascidos nos extremos da variação de peso. Os nossos resultados poderiam esclarecer a aparente contradição entre estudos prévios relacionando o polimorfismo *IGF1* 737.738 e o peso ao nascimento. A associação encontrada no presente trabalho entre alelos variantes do polimorfismo *IGF1* 737.738 e o fenótipo GIG é concordante com resultados prévios que demonstraram peso, IMC, massa gorda e circunferência abdominal mais elevados em escolares portadores de alelos variantes¹⁴⁸. Entretanto, a associação de alelos variantes deste polimorfismo com fenótipo PIG confirma os resultados obtidos por outros dois trabalhos^{63,75} que encontraram menor peso ao nascimento em indivíduos portadores desses alelos.

Além dos estudos anteriormente citados, outros cinco trabalhos não encontraram associação entre o peso ao nascimento e o polimorfismo *IGF1* 737.738^{74,81,82,83,146}. Com exceção de dois trabalhos realizados em neonatos^{74,83}, todos os estudos que analisaram a possível associação entre o polimorfismo *IGF1* 737.738 e o peso ao nascimento foram realizados em indivíduos adultos acima de 30 anos e as informações referentes às medidas ao nascimento foram colhidas retrospectivamente. A maioria destes estudos utilizou o peso ao nascimento como variável contínua e apenas dois deles foram realizados em indivíduos PIG^{88,105} e nenhum deles em indivíduos GIG. A controvérsia entre os resultados de todos esses trabalhos poderia ser justificada por diferenças no número e critério de seleção dos indivíduos, no momento de aquisição e análise das informações, assim como por divergências entre os delineamentos das pesquisas.

Embora no presente estudo não tenha sido avaliado o IGF-I plasmático ao nascimento, estudos prévios demonstraram que as concentrações plasmáticas de IGF-I são inferiores em indivíduos PIG^{126,150} e superiores em indivíduos GIG^{59,60,151}, quando comparados àqueles AIG. Essas variações estão relacionadas diretamente à taxa de crescimento pré-natal desses indivíduos. No presente trabalho, especulamos que variações no gene *IGF1* poderiam influenciar o crescimento pré-natal de indivíduos PIG e GIG, modulando as concentrações plasmáticas de IGF-I nesta fase crítica do crescimento. Apenas um estudo realizado em neonatos asiáticos associou as concentrações de IGF-I em sangue de cordão com ao genótipo *IGF1* 737.738. Este estudo encontrou IGF-I plasmático mais elevado em indivíduos portadores do alelo comum CA₁₉ do que em portadores do alelo CA₂₁⁷⁴.

Duas possíveis hipóteses poderiam explicar a associação simultânea de alelos variantes do polimorfismo *IGF1* 737.738 aos fenótipos PIG e GIG. A primeira delas seria que a presença de pelo menos um alelo comum do polimorfismo fosse necessária para uma secreção adequada de IGF-I e que alelos variantes poderiam levar tanto à diminuição como à elevação da secreção de IGF-I no período pré-natal, dependendo do comprimento desses alelos. Não existem estudos funcionais avaliando a influência do número de repetições de CA da região promotora sobre a transcrição do gene *IGF1* humano. Entretanto, em células *SK-N-MC* transfectadas, elementos presentes na região 5' não-transcrita desse gene parecem ser essenciais para a atividade transcricional basal do *IGF1*, enquanto que deleções ou mutações nessa região resultam em diminuição da transcrição gênica¹⁵².

Dois estudos prévios em humanos sugerem relação inversa entre o número de repetições de CA e as concentrações plasmáticas de IGF-I^{153,154}. Baseado nestes achados supõe-se que alelos variantes com comprimentos menores do que CA₁₉ poderiam estar associados a concentrações plasmáticas de IGF-I mais elevadas no período pré-natal e, portanto, a fenótipo GIG; alelos comuns CA₁₉ e CA₂₀ estariam associados a concentrações ótimas de IGF-I e fenótipo AIG; enquanto que alelos maiores do que CA₂₀ estariam associados a menores concentrações de IGF-I e fenótipo PIG. A favor desta hipótese está o achado de que nos indivíduos GIG desta coorte os alelos variantes estiveram associados a IGF-I plasmático mais elevado aos 23-25 anos. Entretanto, no presente estudo o número de indivíduos portadores de alelos variantes em cada grupo fenotípico não foi suficiente para a realização de uma análise de associação genótipo-fenótipo discriminado segundo o comprimento específico dos alelos variantes.

A segunda hipótese para explicar a associação de alelos variantes do polimorfismo *IGF1* 737.738 aos fenótipos PIG e GIG seria que esse polimorfismo não exerça influência direta sobre as concentrações plasmáticas de IGF-I durante a vida fetal. Se este for o caso, então a associação poderia ser explicada por desequilíbrio de ligação entre esse marcador e alguma outra variação genética na região com implicação funcional, como previamente proposto por outro grupo⁸¹.

Nossos resultados demonstram que, apesar de o polimorfismo *IGF1* 737.738 estar associado ao crescimento pré-natal, essa variação não influencia a composição corporal ao nascimento nem o crescimento pós-natal. Outros grupos também não encontraram associação entre esse polimorfismo e a estatura na

infância^{83,88} e na vida adulta^{63,81,82}. Entretanto, alguns trabalhos mostram resultados controversos. Dois estudos realizados em indivíduos holandeses descreveram associação do alelo comum CA₁₉ com maior estatura final^{76,79} na população geral. Em indivíduos suecos, contudo, um haplótipo contendo esse mesmo alelo foi associado ao fenótipo PIG com baixa estatura¹⁰⁵. O presente estudo não encontrou associação entre o genótipo *IGF1 737.738* e a ocorrência de *catch-up* em indivíduos PIG. Entretanto, outros dois grupos demonstraram associação entre alelos variantes desse polimorfismo com aceleração ponderal durante a infância^{73,83}. Nos indivíduos GIG da presente coorte não houve associação do polimorfismo *IGF1 737.738* à presença de *catch-down*, sendo este o primeiro estudo a explorar esta associação genótipo-fenótipo.

Além das ações sobre o crescimento, o IGF-I apresenta importantes funções metabólicas e cardiovasculares^{45,104} e parece estar envolvido na gênese da resistência insulínica⁵⁶ e da doença cardiovascular⁵¹. Ambos os extremos, deficiência e excesso de IGF-I, são fatores de risco cardiovascular^{46,49}. O presente estudo não encontrou diferenças nas concentrações plasmáticas de IGF-I entre indivíduos PIG, AIG e GIG na idade de 23-25 anos. Estudos prévios demonstraram que indivíduos PIG apresentam menor concentração plasmática de IGF-I que os AIG, desde o nascimento^{24,58} até a vida adulta⁶¹. Por outro lado, os recém-nascidos GIG apresentam maior concentração plasmática de IGF-I^{59,60}, mas não existem dados sobre evolução posterior desse parâmetro até a vida adulta. Os nossos resultados sugerem que as diferenças na concentração plasmática de IGF-I, previamente observadas entre indivíduos PIG, AIG e GIG em etapas precoces da vida^{24,59,60,150,151}, parecem ser atenuadas no início da vida adulta. Em concordância com esta hipótese, um estudo prévio também não observou correlação entre a concentração plasmática de IGF-I na vida adulta e o peso ou comprimento ao nascimento¹⁵⁵.

Embora as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos não tenham sido diferentes entre os grupos PIG, AIG e GIG, indivíduos GIG homocigotos de alelos variantes deste polimorfismo apresentaram IGF-I plasmático mais elevado que os indivíduos GIG portadores de alelos comuns. Este resultado confirma os achados de outros dois estudos^{80,81}, mas não as observações de Vaessen *et al.*⁷⁶, que descreveu associação entre o alelo comum CA₁₉ e IGF-I plasmático mais elevado. Talvez essa discrepância esteja relacionada com o achado de que nos indivíduos

portadores de alelos variantes do polimorfismo *IGF1 737.738*, as concentrações plasmáticas de IGF-I permanecem estáveis com o avanço da idade, enquanto os homozigotos do alelo comum CA_{19} apresentam declínio significativo do IGF-I plasmático⁷⁷. Adicionalmente, outros dois autores não observaram associação entre o polimorfismo *IGF1 737.738* e o IGF-I plasmático na vida adulta^{147,156}. Vários fatores relacionados à escolha da amostra, desenho do estudo, número e idade dos indivíduos podem estar envolvidos na falta de reprodução desses resultados. A maioria desses trabalhos foi realizada em indivíduos com idade entre 55 e 75 anos, muito mais avançada que a dos indivíduos estudados na presente coorte. A idade apresenta influência sobre alguns elementos que regulam o IGF-I plasmático incluindo a secreção de GH, o estado nutricional e as concentrações plasmáticas de insulina⁴³.

Estudos prévios demonstraram que o alelo comum CA_{19} do polimorfismo *IGF1 737.738* parece apresentar um papel protetor por estar associado a menor risco de infarto do miocárdio em diabéticos⁷⁶, melhor prognóstico após infarto⁷² menor espessura do complexo íntimo-média carotídeo em hipertensos⁷⁸, menor risco de insuficiência cardíaca em idosos¹⁵⁷, menor risco de acidente cerebrovascular⁵², assim como, menor risco de microalbuminúria⁸⁴ e retinopatia⁸⁵ em diabéticos ou com intolerância à glicose. Em concordância com esses dados, dentre o total de indivíduos estudados no presente trabalho, aqueles portadores de alelos comuns CA_{19} e CA_{20} apresentaram concentrações plasmáticas de glicose em jejum mais baixas. Entre os indivíduos PIG, os portadores de alelos comuns apresentaram menor pressão arterial no início da vida adulta que os portadores de alelos variantes.

As ações benéficas do eixo GH/IGF-I sobre o sistema cardiovascular parecem exigir concentrações plasmáticas de IGF-I bem precisas. Concentrações plasmáticas de IGF-I no intervalo normal estão associadas à menor pressão arterial¹⁵⁸ e à melhor sensibilidade insulínica¹⁵⁹ do que concentrações plasmáticas de IGF-I nos valores extremos. No presente trabalho, consideramos a hipótese de que alelos comuns do polimorfismo *IGF1 737.738* estejam associados a concentrações ótimas de IGF-I, explicando a associação entre esses alelos e menor glicemia de jejum e pressão arterial no total de indivíduos e no grupo PIG. O papel do IGF-I no controle da pressão parece ser mediado pelas ações do mesmo sobre o complexo íntimo-média da parede vascular, incrementando a atividade da enzima eNOS e

conseqüentemente as concentrações de óxido nítrico, que é um potente vasodilatador¹⁰⁴.

Por outro lado, nos indivíduos GIG do presente estudo, a associação entre o polimorfismo *IGF1 737.738* e o risco cardiometabólico é contrária àquela descrita nos indivíduos PIG e na população geral. Naqueles indivíduos, os alelos variantes foram associados a um melhor perfil cardiometabólico, dado por IGF-I mais elevado e menor pressão arterial. Esse resultado, aparentemente contraditório, pode ser o reflexo da complexa fisiologia do eixo GH/IGF/IGFBP. A influência do genótipo *IGF1 737.738* sobre o IGF-I, que é sintetizado localmente nos tecidos, permanece desconhecida e o IGF-I local também apresenta importantes funções autócrinas e parácrinas sobre o sistema cardiovascular^{45,104}.

POLIMORFISMO *IGF1.PCR1* DO ÍNTRON 2 DO GENE *IGF-I*

Enquanto a frequência do polimorfismo *IGF1 737.738* tem sido amplamente estudada em populações com composição étnica diferente, apenas quatro estudos publicados até o momento avaliaram a distribuição do microssatélite *IGF1.PCR1* no íntron 2 do gene *IGF1*^{86,87,88,105}. O presente estudo é o primeiro a analisar a frequência do polimorfismo *IGF1.PCR1* em indivíduos brasileiros e as suas associações a desfechos antropométricos e metabólicos em indivíduos PIG, AIG e GIG.

A análise desse polimorfismo nos indivíduos brasileiros do presente estudo encontrou 13 alelos com comprimentos de 10 e entre 17 e 28 repetições de CT. Os alelos de 17 a 28 repetições CT foram previamente descritos em indivíduos europeus^{87,88} e norte-americanos⁸⁶. Outros alelos com comprimentos diferentes foram relatados por estes estudos, porém em frequências populacionais muito baixas^{86,87,88}. O primeiro estudo desse polimorfismo descreveu que o alelo contendo 17 repetições de CT corresponde a um fragmento amplificado de 189 pb, sendo este o alelo mais freqüente⁸⁶. Porém, no presente estudo, o alelo comum do polimorfismo *IGF1.PCR1* correspondeu a um fragmento amplificado de 187 pb contendo 17 repetições de CT. Este último resultado foi confirmado pelo sequenciamento de produtos de PCR de indivíduos homozigotos CT₁₇. A razão desta divergência reside na seqüência do *primer* antisense que no estudo de Polymeropoulos *et al.* contém dois nucleotídeos a mais que o *primer* utilizado no

presente estudo. Portanto, o alelo mais freqüente na presente amostra de indivíduos brasileiros contém 17 repetições CT, à semelhança do estudo de Polymeropoulos *et al.* Os outros três estudos desse polimorfismo descreveram o alelo de 189 pb como sendo o alelo comum, entretanto, nenhum destes estudos confirmou os resultados do *Genescan* com o sequenciamento dos fragmentos amplificados^{87,88,105}.

Análises prévias, explorando a possível associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e o fenótipo PIG, apresentaram resultados controversos. O estudo inicial de⁸⁷ não mostrou associação, porém, estudos subseqüentes mostraram maior transmissão do alelo 191 pb de pais para filhos PIG⁸⁸ e associação deste polimorfismo com fenótipo PIG, em particular com fenótipo PIG com peso e comprimento reduzidos e com fenótipo PIG somente com peso reduzido⁸⁷. Nesta coorte de indivíduos brasileiros, o alelo comum CT₁₇ está associado à maior probabilidade de nascer PIG e os alelos variantes associaram-se à maior probabilidade de nascer GIG. Estes achados, em conjunto, sugerem que o IGF-I parece ser mais importante na determinação do peso do que do comprimento ao nascimento¹⁰⁵, como sugerido pela associação do genótipo do *IGF1* com o risco de macrossomia fetal em recém-nascidos de mães diabéticas¹⁶⁰.

A associação entre o alelo comum CT₁₇ do polimorfismo *IGF1.PCR1* e o menor crescimento pré-natal poderia estar mediado por menores concentrações plasmáticas de IGF-I fetal. Embora no presente estudo não tenha sido avaliado o IGF-I plasmático no período neonatal, um estudo prévio demonstrou menores concentrações plasmáticas de IGF-I em crianças PIG homozigotas para o alelo comum deste polimorfismo, sugerindo que talvez as concentrações reduzidas de IGF-I no período fetal possam persistir na vida pós-natal¹⁰⁵. Entretanto, nos indivíduos do presente estudo não foi observada influência do genótipo *IGF1.PCR1* sobre as concentrações plasmáticas de IGF-I aos 23-25 anos.

Os nossos resultados demonstram que o polimorfismo *IGF1.PCR1* não só parece estar associado ao crescimento pré-natal mas também ao crescimento pós-natal, pois alelos variantes desse polimorfismo estão associados à ausência de *catch-up* estatural durante a infância em indivíduos PIG. Entretanto, poder-se-ia esperar que o alelo comum desse polimorfismo estivesse associado à ausência de *catch-up*, desde que esse alelo se associa a menor crescimento pré-natal e menor IGF-I na infância¹⁰⁵. Os resultados dos estudos de associação entre o polimorfismo *IGF1.PCR1* e as concentrações plasmáticas de IGF-I parecem controversos. Estudo prévio mostrou que

indivíduos portadores do alelo variante 191 pb apresentaram menores concentrações plasmáticas de IGF-I e menor circunferência cefálica na infância, sugerindo que esse alelo possa estar associado à ausência de *catch-up* em indivíduos PIG⁸⁷. Adicionalmente, neste estudo, demonstramos que esse polimorfismo não está associado à composição corporal ao nascimento em indivíduos PIG e GIG, a *catch-down* de crescimento em GIG nem a outros parâmetros antropométricos em indivíduos PIG, AIG ou GIG na idade escolar ou no início da vida adulta.

Não existem, até o momento, dados publicados sobre a possível influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre o risco cardiometabólico. O presente estudo mostra que o genótipo *IGF1.PCR1* influencia as concentrações plasmáticas de triglicérides e de fibrinogênio no início da vida adulta. A associação do alelo CT₁₇ a fenótipo PIG, assim como a maiores concentrações de triglicérides nos indivíduos PIG e GIG e de fibrinogênio nos PIG são evidências a favor de que esse é um alelo que confere susceptibilidade para perfil cardiometabólico desfavorável.

O fibrinogênio é uma proteína plasmática precursora direta da fibrina, fator I da coagulação. A elevação do fibrinogênio plasmático está associada ao aumento na viscosidade sanguínea e a estado pró-trombótico. Por esta razão, o fibrinogênio é considerado um fator de risco independente para doenças cardiovasculares^{155,161}. Os estudos iniciais do Barker mostraram associação entre concentrações plasmáticas de fibrinogênio elevadas na vida adulta e menor comprimento ao nascimento¹⁶² e maior peso com um ano de vida¹⁶³. Porém, o presente estudo não encontrou diferenças nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio entre adultos jovens nascidos PIG, AIG ou GIG. Esses resultados confirmam os achados de estudos prévios que não observaram diferenças nas concentrações plasmáticas de fibrinogênio entre indivíduos PIG e AIG na adolescência¹²⁶ ou na vida adulta¹⁶⁴.

A associação entre o genótipo do polimorfismo *IGF1.PCR1* e o fibrinogênio plasmático na vida adulta, a despeito da ausência de associação entre esta última variável e o peso ao nascimento, sugere que o controle da síntese e secreção desta proteína é primariamente genético. Essa hipótese é concordante com os resultados de um estudo realizado em adolescentes gêmeos monozigóticos e dizigóticos, o qual mostrou que a associação entre o peso ao nascimento e o fibrinogênio plasmático desaparece quando são eliminadas as influências genéticas e que variáveis nutricionais durante a gestação não influenciam o fibrinogênio plasmático *a posteriori*¹⁶⁵.

Um dos mecanismos prováveis para explicar a influência do polimorfismo *IGF1.PCR1* sobre as concentrações plasmáticas de triglicérides e fibrinogênio seria através de influência direta do IGF-I plasmático. Entretanto, não encontramos associação entre este parâmetro metabólico e o genótipo *IGF1.PCR1*. Adicionalmente no presente estudo, as concentrações plasmáticas de IGF-I na vida adulta não se correlacionaram com os lipídeos nem com o fibrinogênio como observado previamente¹⁵⁵. Como o IGF-I circulante não reflete, necessariamente, as ações do IGF-I gerado localmente nos tecidos é possível que o polimorfismo *IGF1.PCR1* possa influenciar a síntese local de IGF-I no fígado, músculo e tecido adiposo, modulando, desta forma, a atividade de enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de lipídeos e do fibrinogênio.

Estudos adicionais em amostras maiores e a análise funcional desse polimorfismo são necessários para elucidar se, de fato, o genótipo *IGF1.PCR1* modula as concentrações plasmáticas de IGF-I ou se as associações genótipo-fenótipo aqui descritas são resultado de desequilíbrio de ligação entre esse polimorfismo e alguma outra variante funcional no gene *IGF1* ou em genes próximos.

As diferenças observadas no IMC, circunferência abdominal, pressão arterial e índice HOMA IR dos adultos jovens PIG e GIG desta coorte, em relação aos controles AIG podem parecer pouco significantes sob o ponto de vista clínico. Entretanto, do ponto de vista epidemiológico, essas diferenças demonstram associação do tamanho ao nascimento e do crescimento pós-natal ao risco cardiometabólico. É possível que, com a progressão da idade e a ação de fatores ambientais, essas diferenças se tornem mais marcantes. Finalmente, os resultados do presente estudo indicam evidências da participação de polimorfismos no gene *IGF1* no crescimento pré e pós-natal e no risco cardiometabólico de indivíduos PIG e GIG.

A avaliação prospectiva das características fenotípicas dos indivíduos desta coorte, analisadas segundo o genótipo do gene *IGF1*, poderá ajudar a definir se as associações genótipo-fenótipo descritas no presente estudo possuem realmente um caráter de causa-efeito ou são associações espúrias. Acreditamos que o achado dessas associações em indivíduos jovens, no início da vida adulta, aponta a favor da legitimidade das mesmas.

CONCLUSÕES

1. O padrão pós-natal de crescimento pândero-estatural é diferente entre indivíduos nascidos PIG, AIG e GIG. No início da vida adulta, indivíduos nascidos PIG e GIG apresentam indicadores de risco cardiometabólico mais elevados do que indivíduos nascidos AIG.
 2. A ocorrência de *catch-up* ponderal incrementa o risco cardiometabólico de indivíduos nascidos PIG, pois está associada a menor sensibilidade insulínica e perfil lipídico mais desfavorável no início da vida adulta. Por outro lado, a ausência de *catch-down* ponderal em indivíduos nascidos GIG incrementa o risco cardiometabólico dos mesmos, pois está associada a maior IMC, maior adiposidade central e pressão arterial diastólica mais elevada no início da vida adulta. Entretanto, o *catch-up* ou *catch-down* estatural em indivíduos PIG e GIG, respectivamente, não influencia o risco cardiometabólico desses indivíduos no início da vida adulta.
 3. Os polimorfismos *IGF1 737.738* e *IGF1.PCR1* do *IGF1* parecem influenciar o crescimento pré-natal pois os alelos variantes do *IGF1 737.738* estão associados aos extremos de peso ao nascimento (fenótipos PIG e GIG), enquanto que o alelo comum do *IGF1.PCR1* está associado ao fenótipo PIG e os alelos variantes estão associados ao fenótipo GIG.
 4. O polimorfismo *IGF1 737.738* não parece estar associado ao *catch-up* ou *catch-down* pândero-estatural em indivíduos PIG e GIG, respectivamente. Entretanto, o polimorfismo *IGF1.PCR1* parece influenciar o padrão de crescimento pós-natal em indivíduos PIG, desde que a presença de alelos variantes está associada à ausência de *catch-up* estatural nestes indivíduos.
 5. Os polimorfismos *IGF1 737.738* e *IGF1.PCR1* do *IGF1* parecem influenciar o perfil cardiometabólico de indivíduos PIG e GIG no início da vida adulta. O polimorfismo *IGF1 737.738* associa-se às concentrações plasmáticas de IGF-I e a pressão arterial, enquanto que o polimorfismo *IGF1.PCR1* influencia as concentrações plasmáticas de triglicérides e fibrinogênio no início da vida adulta em indivíduos PIG e GIG.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May; 1(8489):1077-81.
 2. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991 Oct; 303(6809): 1019-22.
 3. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60:5-20.
 4. 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 Nov; 351(21): 2179-86.
 5. Dyer JS, Rosenfeld CR, Rice J, Rice M, Hardin DS. Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct; 92(10): 3836-43.
 6. Charles MA, Pettitt DJ, Hanson RL, Bennett PH, Saad MF, Liu QZ, Knowler WC. Familial and metabolic factors related to blood pressure in Pima Indian children. *Am J Epidemiol*. 1994 Jul; 140(2):123-31.
 7. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000 Dec; 49(12):2208-11.
 8. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000 Apr; 320(7240):967-71.
 9. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar; 89(3): 1346-51.
 10. Adair LS, Martorell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, Wills AK, Norris SA, Dahly DL, Lee NR, Victora CG. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr*. 2009 May; 89(5):1383-92.
 11. Ylihärsilä H, Kajantie E, Osmond C, Forsén T, Barker DJ, Eriksson JG. Body mass index during childhood and adult body composition in men and women aged 56-70 y. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun; 87: 1769-1775.
-

12. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007 Jan-Feb;19(1):1-19.
 13. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb; 102(2):90-3.
 14. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007 May; 61(5 Pt 2):5R-10R.
 15. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev.* 2007 Apr; 28(2):219-51.
 16. Schwartz R, Teramo KA. What is the significance of macrosomia? *Diabetes Care.* 1999 Jul; 22: 1201-1205.
 17. Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov; 91(11):4645-9.
 18. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3804-9.
 19. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005 Mar; 115:290-296.
 20. Després JP, Cartier A, Côté M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med.* 2008; 40(7):514-23.
 21. 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 Jan; 109: 433-438.
 22. Kampoli AM, Tousoulis D, Antoniadis C, Siasos G, Stefanadis C. Biomarkers of premature atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2009 Jul; 15 (7):323-32.
-

23. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 May; 17(4):319-26.
24. Takaya J, Yamato F, Higashino H, Kaneko K. Intracellular magnesium and adipokines in umbilical cord plasma and infant birth size. *Pediatr Res.* 2007 Dec; 62(6):700-3.
25. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond).* 2006 Jan; 30(1):83-7.
26. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr; 85(4):1401-6.
27. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun; 91(6):2153-8.
28. Burke JP, Forsgren J, Palumbo PJ, Bailey KR, Desai J, Devlin H, Leibson CL. Association of birth weight and type 2 diabetes in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care.* 2004 Oct; 27(10): 2512-3.
29. 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 Aug 31; 360(9334):659-65.
30. Davies AA, Smith GD, May MT, Ben-Shlomo Y. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension.* 2006 Sep;48(3):431-6.
31. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul; 30 Suppl 2:S156-60.
32. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics.* 1999 Sep;104(3): 33-39.
33. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR, Saperia J, Saroja A, Karat SC, Fall CH. Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care.* 2005 Dec;28(12):2919-25.
-

34. Evagelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, Giapros VI, Cholevas VK, Tzallas CS, Andronikou SK. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care*. 2006 Jun; 29(6): 1197-201.
35. Hasegawa Y, Hasegawa T, Fujii K, Konii H, Anzo M, Aso T, Koto S, Takada M, Tsuchiya Y. High ratios of free to total insulin-like growth factor-I in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jan; 82(1):156-8.
36. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006 Apr; 27(2): 141-69. Epub 2006 Jan 24.
37. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem*. 1978 Apr 25; 253(8):2769-76.
38. Butler AA, LeRoith D. Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the *igf1* and *igf1r* genes and their roles in insulin-like growth factor physiology. *Endocrinology*. 2001 May; 142(5):1685-8.
39. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, Ooi GT, Setser J, Frystyk J, Boisclair YR, LeRoith D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest*. 2002 Sep; 110(6):771-81.
40. Jones J, Clemmons D. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3–34.
41. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Physiology of the GH-IGF axis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Jul; 52(5): 717-25.
42. Froesch ER, Hussain M. Metabolic effects of insulin-like growth factor I with special reference to diabetes. *Acta Paediatr Suppl*. 1994 Apr; 399: 165-70.
43. Gluckman PD, Douglas RG, Ambler GR, Breier BH, Hodgkinson SC, Koea JB, Shaw JH. The endocrine role of insulin-like growth factor I. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991; 372: 97-105.
44. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar; 24(3):435-44.
-

45. Ezzat VA, Duncan ER, Wheatcroft SB, Kearney MT. The role of IGF-I and its binding proteins in the development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Mar; 10(3):198-211.
46. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004 Feb; 25(1):102-52.
47. Kosowicz J, El Ali Z, Wykretowicz A, Krauze T, Guzik P. [Arterial stiffness in hypopituitary patients with life-long growth hormone deficiency]. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 May-Jun; 117(5-6):221-6.
48. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Feskens EJ, Bos MB, Smit JW, Roelfsema F, Corssmit EP, Pijl H, Romijn JA, Pereira AM. The prevalence of the metabolic syndrome is increased in patients with GH deficiency, irrespective of long-term substitution with recombinant human GH. *Eur J Endocrinol.* 2007 Apr; 156(4):455-62.
49. Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LF, Lombardi G, Savastano S. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol.* 2008 Oct; 159(4):389-97.
50. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritz-Silverstein D. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan; 89(1):114-20.
51. Andreassen M, Kistorp C, Raymond I, Hildebrandt P, Gustafsson F, Kristensen LO, Faber J. Plasma insulin-like growth factor I as predictor of progression and all cause mortality in chronic heart failure. *Growth Horm IGF Res.* 2009 Apr 25. in press.
52. van Rijn MJ, Slooter AJ, Bos MJ, Catarino CF, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM. Insulin-like growth factor I promoter polymorphism, risk of stroke, and survival after stroke: the Rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jan; 77(1):24-7.
53. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, Valle D, Basaglia N, degli Uberti EC. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct; 91(10):3928-34.
54. Savage MO, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Ranke MB, Ross RJ, Rosenfeld RG. Is there a medical need to explore the clinical use of insulin-like growth factor I? *Growth Horm IGF Res.* 2001 Jun; 11 Suppl A: S65-9.
-

55. Ranke MB. Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2005 May-Jun; 16(4):190-7.
56. McDonald A, Williams RM, Regan FM, Semple RK, Dunger DB. IGF-I treatment of insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2007 Aug;157 Suppl 1:S51-6.
57. Bach LA. The Insulin-like Growth Factor System: Towards Clinical Applications. *Clin Biochem Rev.* 2004 Aug; 25(3):155-64.
58. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res.* 1996 Jul;40(1):101-7.
59. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3) and leptin levels are related to abdominal aortic intima-media thickness in macrosomic newborns. *Growth Horm IGF Res.* 2007 Feb; 17(1):26-32.
60. Lindsay RS, Westgate JA, Beattie J, Pattison NS, Gamble G, Mildenhall LF, Breier BH, Johnstone FD. Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Mar; 66(3):322-8.
61. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct; 90(10):5672-6. Epub 2005 Jul 19.
62. Westwood M, Gibson JM, Sooranna SR, Ward S, Neilson JP, Bajoria R. Genes or placenta as modulator of fetal growth: evidence from the insulin-like growth factor axis in twins with discordant growth. *Mol Hum Reprod.* 2001 Apr; 7(4):387-95.
63. te Velde SJ, van Rossum EF, Voorhoeve PG, Twisk JW, Delemarre van de Waal HA, Stehouwer CD, van Mechelen W, Lamberts SW, Kemper HC. An IGF-I promoter polymorphism modifies the relationships between birth weight and risk factors for cardiovascular disease and diabetes at age 36. *BMC Endocr Disord.* 2005 Jun 1; 5:5.
64. Rasmussen SK, Lautier C, Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Ekstrøm CT, Urhammer SA, Borch-Johnsen K, Grigorescu F, Smith RJ, Pedersen O. Studies of the variability of the genes encoding the insulin-like growth factor I receptor and its
-

ligand in relation to type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Apr; 85(4):1606-10.

65. Jensen RB, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Leffers H, Juul A. The presence of the d3-growth hormone receptor polymorphism is negatively associated with fetal growth but positively associated with postnatal growth in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 92(7):2758-63.

66. Santoro N, Cirillo G, Amato A, Luongo C, Raimondo P, D'Aniello A, Perrone L, Miraglia del Giudice E. Insulin gene variable number of tandem repeats (INS VNTR) genotype and metabolic syndrome in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4641-4.

67. Rotwein P, Pollock KM, Didier DK, Krivi GG. Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene. Alternative RNA processing produces two insulin-like growth factor I precursor peptides. *J Biol Chem.* 1986 Apr 15; 261(11):4828-32.

68. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell.* 1993 Oct 8; 75(1):59-72.

69. Walenkamp MJ, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun; 22(3):433-46.

70. Wong HL, Delellis K, Probst-Hensch N, Koh WP, Van Den Berg D, Lee HP, Yu MC, Ingles SA. A new single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor I regulatory region associates with colorectal cancer risk in singapore chinese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan; 14(1):144-51.

71. Schildkraut JM, Demark-Wahnefried W, Wenham RM, Grubber J, Jeffreys AS, Grambow SC, Marks JR, Moorman PG, Hoyo C, Ali S, Walther PJ. IGF1 (CA)19 repeat and IGFBP3 -202 A/C genotypes and the risk of prostate cancer in Black and White men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb; 14(2):403-8.

72. Yazdanpanah M, Sayed-Tabatabaei FA, Janssen JA, Rietveld I, Hofman A, Stijnen T, Pols HA, Lamberts SW, Witteman JC, van Duijn CM. IGF-I gene promoter polymorphism is a predictor of survival after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006 Nov; 155(5):751-6.

73. Landmann E, Geller F, Schilling J, Rudloff S, Foeller-Gaudier E, Gortner L. Absence of the wild-type allele (192 base pairs) of a polymorphism in the promoter region of the IGF-I gene but not a polymorphism in the insulin gene variable number

of tandem repeat locus is associated with accelerated weight gain in infancy. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2374-9.

74. Kinoshita Y, Kizaki Z, Ishihara Y, Nakajima H, Adachi S, Kosaka K, Kinugasa A, Sugimoto T. The relationship in Japanese infants between a genetic polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene and the plasma level. *Neonatology*. 2007; 92(2):116-9.

75. Vaessen N, Janssen JA, Heutink P, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight. *Lancet*. 2002 Mar 23; 359(9311):1036-7.

76. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, van Duijn CM. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes*. 2001 Mar; 50(3):637-42.

77. Rietveld I, Janssen JA, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphism in the IGF-I gene influences the age-related decline in circulating total IGF-I levels. *Eur J Endocrinol*. 2003 Feb; 148(2):171-5.

78. Schut AF, Janssen JA, Deinum J, Vergeer JM, Hofman A, Lamberts SW, Oostra BA, Pols HA, Witteman JC, van Duijn CM. Polymorphism in the promoter region of the insulin-like growth factor I gene is related to carotid intima-media thickness and aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension. *Stroke*. 2003 Jul; 34(7):1623-7.

79. Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Aug; 61(2):195-203.

80. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY, Witte S, Rogers J, Bilezikian JP. Association between serum insulin growth factor-I (IGF I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul; 83(7):2286-90.

81. Frayling TM, Hattersley AT, McCarthy A, Holly J, Mitchell SM, Gloyn AL, Owen K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. A putative functional polymorphism in the IGF-I gene: association studies with type 2 diabetes, adult height, glucose tolerance, and fetal growth in U.K. populations. *Diabetes*. 2002 Jul; 51(7):2313-6.

82. Day IN, King TH, Chen XH, Voropanov AM, Ye S, Syddall HE, Sayer AA, Cooper C, Barker DJ, Phillips DI. Insulin-like growth factor-I genotype and birthweight. *Lancet*. 2002 Sep 21;360(9337):945-6.
83. Geelhoed JJ, Mook-Kanamori DO, Witteman JC, Hofman A, van Duijn CM, Moll HA, Steegers EA, Hokken-Koelega AC, Jaddoe VW. Variation in the IGF1 gene and growth in foetal life and infancy. The Generation R Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar; 68(3):382-9.
84. Rietveld I, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW, Janssen JA. An insulin-like growth factor-I gene polymorphism modifies the risk of microalbuminuria in subjects with an abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol*. 2006 May; 154(5):715-21.
85. Rietveld I, Ikram MK, Vingerling JR, Hofman A, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, van Duijn CM, Janssen JA. An IGF-I gene polymorphism modifies the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2006 Aug; 55(8):2387-91.
86. Polymeropoulos MH, Rath DS, Xiao H, Merrill CR. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for insulin-like growth factor I (IGF1). *Nucleic Acids Res*. 1991 Oct 25; 19(20):5797.
87. Johnston LB, Leger J, Savage MO, Clark AJ, Czernichow P. The insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene in individuals born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Oct; 51(4):423-7.
88. Arends N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, Clark A. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jun; 87(6):2720.
89. Barbieri MA, Gomes UA, Barros Filho AA, Bettiol H, Almeida LEA, Silva AAM. Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método. *Cad Saúde Públ* 1989; 5: 376-87.
90. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simões VM, Gutierrez MR, Castro JA, Vianna ES, Foss MC, Dos Santos JE, Queiroz RG. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res*. 2006 Aug; 39(8):1041-55.
91. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982 May; 59(5):624-32.
-

92. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G; Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001 Aug; 108(2):E35.
93. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969; 74:901-910.
94. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966; 37: 403-408.
95. [http://www. Growthanalyser.org](http://www.Growthanalyser.org). Version 3.5 (Build 197, Java HotSpot (™) Client VM 1.4.2_06-b03. Copyright © 2001-2006, Dutch Growth Foundation.
96. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/background.htm>. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Growth charts. United States 2000 (accessed on 23/Feb/2008).
97. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1253-61.
98. <http://www.cdc.gov/epiinfo>. Epi Info™ Version 3.5.1
99. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative centrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499 -502.
100. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul; 28(7):412-9.
101. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul; 85(7):2402-10.
102. Miles LE, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Anal Biochem*. 1974 Sep; 61(1):209-24.
-

103. Lettre G, Lange C, Hirschhorn JN. Genetic model testing and statistical power in population-based association studies of quantitative traits. *Genet Epidemiol*. 2007 May;31(4):358-62.
104. Thum T, Fleissner F, Klink I, Tsikas D, Jakob M, Bauersachs J, Stichtenoth DO. Growth hormone treatment improves markers of systemic nitric oxide bioavailability via insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov; 92(11):4172-9.
105. Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, Glander L, Savage MO, Czernichow P, Wikland KA, Clark AJ. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct; 88(10):4805-10.
106. Zhao J, Xiong DH, Guo Y, Yang TL, Recker RR, Deng HW. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in Caucasian females. *Hum Reprod*. 2007 Jun; 22(6):1789-94.
107. http://www.who.int/whosis/whostat/ES_WHS09. World Health Organization. World Health Statistics 2009. Geneva: World Health Organization. Accessed in: August 20, 2009.
108. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep; 181(3):621-5.
109. Santos AMM, Thomaz ACP, da Rocha JES. Intrauterine growth retardation diagnosed by Rohrer's ponderal index and its association with morbidity and early neonatal mortality. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005 June; 27(6): 303-9.
110. Lepercq J, Timsit J, Hauguel-de Mouzon S. Etiopathogeny of fetal macrosomia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000 Jan; 29(1 Suppl):6-12.
111. de Gamarra ME, Schutz Y, Catzeflis C, Freymond D, Cauderay M, Calame A, Micheli JL, Jéquier E. Skinfold thickness and adiposity index in premature infants. *Biol Neonate*. 1987; 51(3):144-8.
112. Fleita ZJ, Lario MA, Lario EA, Ventura FP, Samper Villagrasa MP, Bueno SM, et al. Estudio nutricional y antropométrico en recién nacidos a término. Evaluación del pliegue adiposo submandibular. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 384-8.
113. Sánchez MEC, Rosselló JLD, Simini F. Índice ponderal para calificar a una población de recién nacidos a término. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59(1):48-53.
-

114. Van Assche FA. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Dec; 177(6):1563-4.
115. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for gestational-age infant. In: Macdonald, M.G.; Seshia, M.M.K.; Mullet, M.D (Ed) *Avery's neonatology: Pathophysiology & management of the newborn.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 490-522.
116. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, Alison M, Gaucherand P, Sibony O, Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2007 Nov; 157(5):605-12.
117. Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapillati E, Spinelli A, Pacifico L. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem.* 2008 Mar; 54(3):550-8.
118. Evagelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, Giapros VI, Cholevas VK, Tzallas CS, Andronikou SK. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care.* 2006 Jun; 29(6):1197-201.
119. Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul; 86(7): 3266-71.
120. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):849-55.
121. Cheung YB, Low L, Osmond C, Barker D, Karlberg J. Fetal growth and early postnatal growth are related to blood pressure in adults. *Hypertension.* 2000 Nov; 36(5):795-800.
122. Järvelin MR, Sovio U, King V, Lauren L, Xu B, McCarthy MI, Hartikainen AL, Laitinen J, Zitting P, Rantakallio P, Elliott P. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension.* 2004
123. 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 Jun; 121(6):e1715-22.
-

124. Touger L, Looker HC, Krakoff J, Lindsay RS, Cook V, Knowler WC. Early growth in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2005 Mar; 28(3):585-9.
125. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995 Nov; 38(5):733-9.
126. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*. 1997 Aug 9; 315(7104):341-7.
127. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49 Suppl 2:7-13.
128. Martínez-Aguayo A, Capurro T, Peña V, Iñiguez G, Hernández MI, Avila A, Salazar T, Asenjo S, Mericq V. Comparison of leptin levels, body composition and insulin sensitivity and secretion by OGTT in healthy, early pubertal girls born at either appropriate- or small-for-gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Oct; 67(4):526-32.
129. Challa AS, Evagelidou EN, Cholevas VI, Kiortsis DN, Giapros VI, Drougia AA, Andronikou SK. Growth factors and adipocytokines in prepubertal children born small for gestational age: relation to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009 Apr; 32(4):714-9.
130. Moore VM, Cockington RA, Ryan P, Robinson JS. The relationship between birth weight and blood pressure amplifies from childhood to adulthood. *J Hypertens*. 1999 Jul;17(7): 883-8.
131. IJzerman RG, Stehouwer CD, de Geus EJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Boomsma DI. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):566-71.
132. Forsyth JS, Reilly J, Fraser CG, Struthers AD. Angiotensin converting enzyme activity in infancy is related to birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Sep;89(5):F442-4.
133. Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997 Sep 27; 350(9082):953-5.
-

134. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001 Mar 6; 103(9):1264-8.
135. te Velde SJ, Ferreira I, Twisk JW, Stehouwer CD, van Mechelen W, Kemper HC; Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Birthweight and arterial stiffness and blood pressure in adulthood--results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Int J Epidemiol*. 2004 Feb; 33(1):154-61.
136. Mzayek F, Sherwin R, Hughes J, Hassig S, Srinivasan S, Chen W, Berenson GS. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. *J Epidemiol Community Health*. 2009 Sep; 63(9):729-33.
137. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth, adult income, and risk of stroke. *Stroke*. 2000 Apr; 31(4):869-74.
138. Torre P, Ladaki C, Scirè G, Spadoni GL, Cianfarani S. Catch-up growth in body mass index is associated neither with reduced insulin sensitivity nor with altered lipid profile in children born small for gestational age. *J Endocrinol Invest*. 2008 Sep; 31(9):760-4.
139. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb; 156(2):271-7.
140. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004 Nov; 151 Suppl 3:U131-9.
141. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq MV. 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 Aug; 88(8):3645-50.
142. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med*. 2004 Sep; 256(3):254-9.
143. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000 Jul; 18(7):815-31.
-

144. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care*. 1999 Aug; 22(8):1284-91.
145. Morimoto LM, Newcomb PA, White E, Bigler J, Potter JD. Insulin-like growth factor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 May; 14(5):1204-11.
146. Coletta RR. Análise das repetições CA do gene *IGF1*, VNTR do gene da insulina e região promotora P4 do gene *IGF2* em indivíduos nascidos pequenos para a idade gestacional [tese doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2008.
147. Allen NE, Davey GK, Key TJ, Zhang S, Narod SA. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in men is not associated with the cytosine-adenosine repeat polymorphism of the IGF-I gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Mar; 11(3):319-20.
148. Voorhoeve PG, van Rossum EF, Te Velde SJ, Koper JW, Kemper HC, Lamberts SW, de Waal HA. Association between an IGF-I gene polymorphism and body fatness: differences between generations. *Eur J Endocrinol*. 2006 Mar; 154(3):379-88.
149. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994 Apr 9; 308(6934):942-5.
150. Leger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res*. 1996 Jul; 40(1):101-7.
151. Wiznitzer A, Reece EA, Homko C, Furman B, Mazor M, Levy J. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and fetal macrosomia in offspring of nondiabetic pregnant women. *Am J Perinatol*. 1998 Jan; 15(1):23-8.
152. Mittanck DW, Kim SW, Rotwein P. Essential promoter elements are located within the 5' untranslated region of human insulin-like growth factor-I exon I. *Mol Cell Endocrinol*. 1997 Feb 7; 126(2):153-63.
153. Yu H, Li BD, Smith M, Shi R, Berkel HJ, Kato I. Polymorphic CA repeats in the IGF-I gene and breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Nov; 70(2):117-22.
-

154. Missmer SA, Haiman CA, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Pollak MN, Hankinson SE. A sequence repeat in the insulin-like growth factor-1 gene and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2002 Jul 20; 100(3):332-6.
155. Kajantie E, Fall CH, Seppälä M, Koistinen R, Dunkel L, Ylihärsilä H, Osmond C, Andersson S, Barker DJ, Forsén T, Holt RI, Phillips DI, Eriksson J. Serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-1 in elderly people: relationships with cardiovascular risk factors, body composition, size at birth, and childhood growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar; 88(3):1059-65.
156. Kato I, Eastham J, Li B, Smith M, Yu H. Genotype-phenotype analysis for the polymorphic CA repeat in the insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18(3):203-9.
157. Bleumink GS, Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Deckers JW, Hofman A, Witteman JC, van Duijn CM, Stricker BH. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism and risk of heart failure (the Rotterdam Study). *Am J Cardiol*. 2004 Aug 1;94(3):384-6
158. Gillespie CM, Merkel AL, Martin AA. Effects of insulin-like growth factor-I and LR3IGF-I on regional blood flow in normal rats. *J Endocrinol*. 1997 Nov; 155(2):351-8.
159. Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, Sommer A, Rosen DM, Ruckle J. The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for in vivo biological activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr; 85(4):1518-24.
160. Gloria-Bottini F, Gerlini G, Lucarini N, Amante A, Lucarelli P, Borgiani P, Bottini E. Both maternal and foetal genetic factors contribute to macrosomia of diabetic pregnancy. *Hum Hered*. 1994 Jan-Feb; 44(1):24-30.
161. Lopes-Virella MF, Carter RE, Gilbert GE, Klein RL, Jaffa M, Jenkins AJ, Lyons TJ, Garvey WT, Virella G; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Cohort Study Group. Risk factors related to inflammation and endothelial dysfunction in the DCCT/EDIC cohort and their relationship with nephropathy and macrovascular complications. *Diabetes Care*. 2008 Oct; 31(10):2006-12.
162. Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1993 Sep;82 Suppl 391:93-9.
-

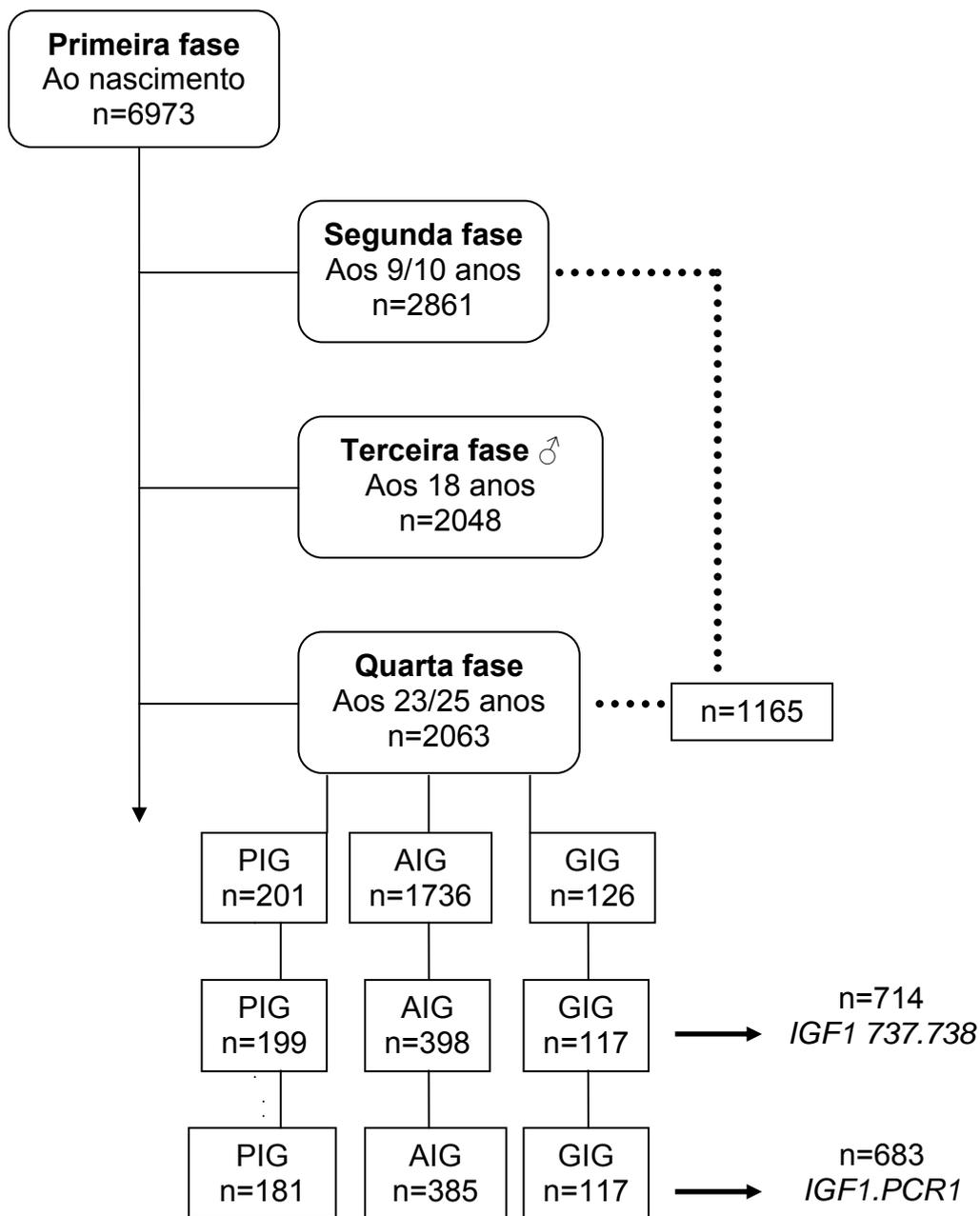
163. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, Lee A, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ*. 1992 Jan 18; 304(6820):148-52.

164. Morley R, Harland PSEG, Law CM, Lucas A. Birthweight and social deprivation: influences on serum lipids and fibrinogen. *Acta Paediatr*. 2000 Jun; 89(6):703-7.

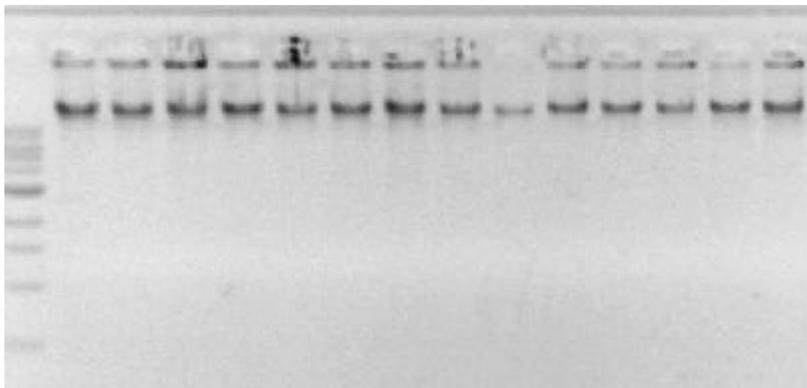
165. Ijzerman RG, Stehouwer CD, de Geus EJ, Kluit C, Boomsma DI. The association between birth weight and plasma fibrinogen is abolished after the elimination of genetic influences. *J Thromb Haemost*. 2003 Feb; 1(2):239-42.

APÊNDICES

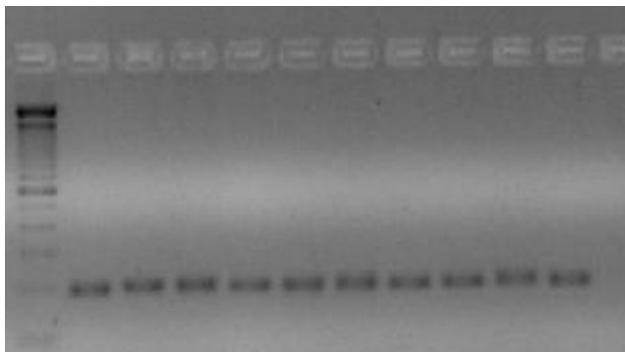
APÊNDICE A – Número de indivíduos avaliados nas quatro fases do estudo de coorte 1978/1979 e amostra de indivíduos PIG, AIG e GIG do presente estudo de caso-controle aninhado à coorte 1978/1979



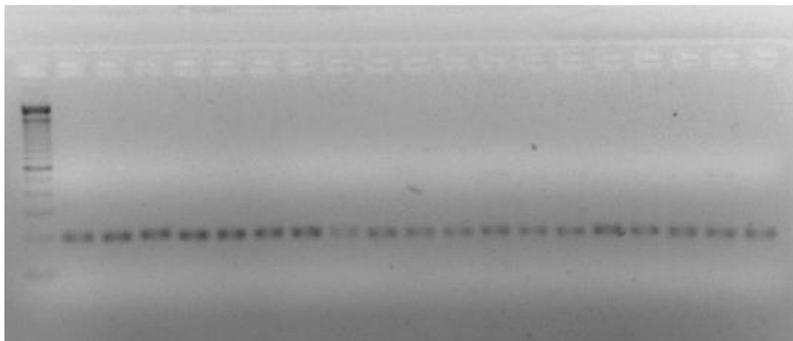
APÊNDICE B - Eletroforese em gel de Agarose 1% mostrando as bandas de DNA extraído de 14 indivíduos



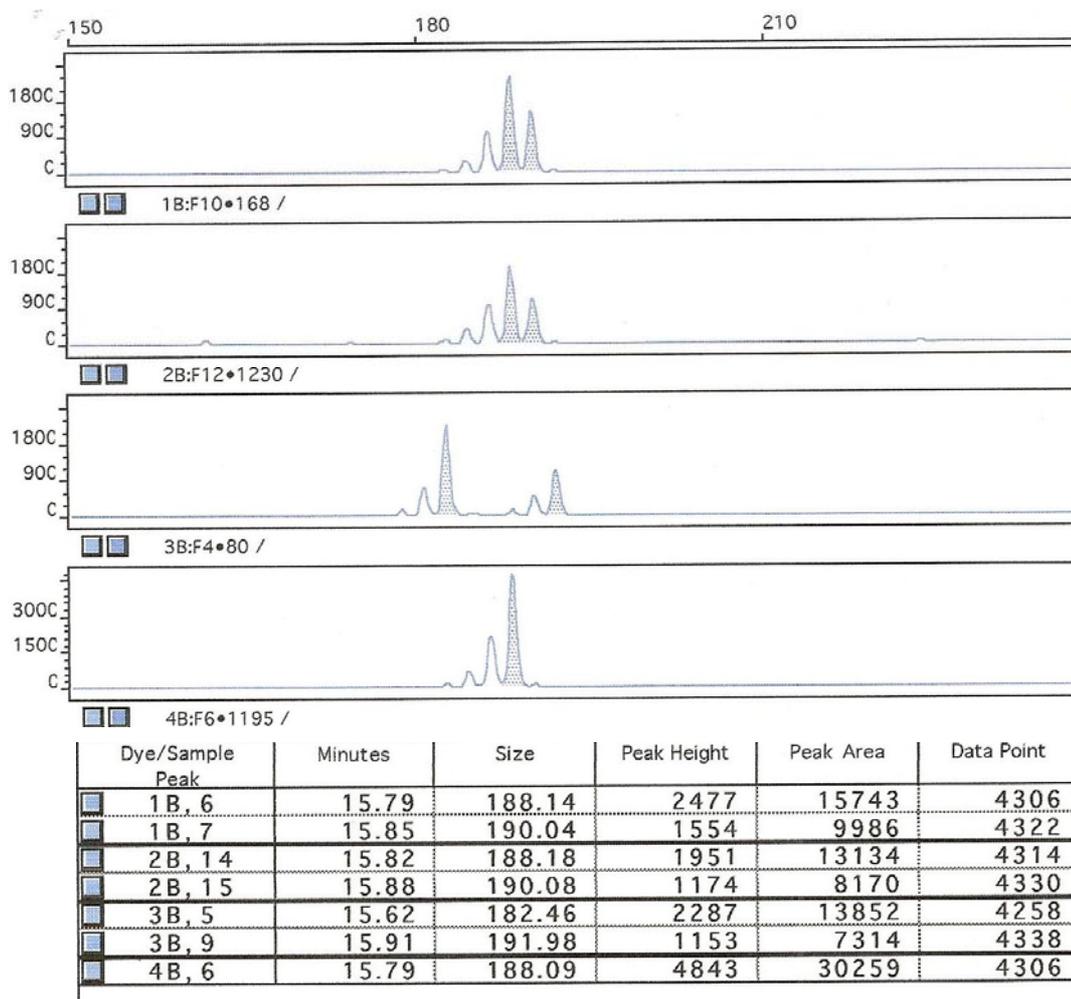
APÊNDICE C - Eletroforese em gel de Agarose 2% mostrando as bandas pertencentes aos fragmentos amplificados por PCR do polimorfismo *IGF1* 737.738 em 10 indivíduos



APÊNDICE D - Eletroforese em gel de Agarose 2% mostrando as bandas pertencentes aos fragmentos amplificados por PCR do polimorfismo *IGF1.PCR1* em 19 indivíduos



APÊNDICE E - Resultado de análise por *Genescan/Genotyper* do comprimento alélico do polimorfismo *IGF1 737.738*. Marcação FAM



Legenda:

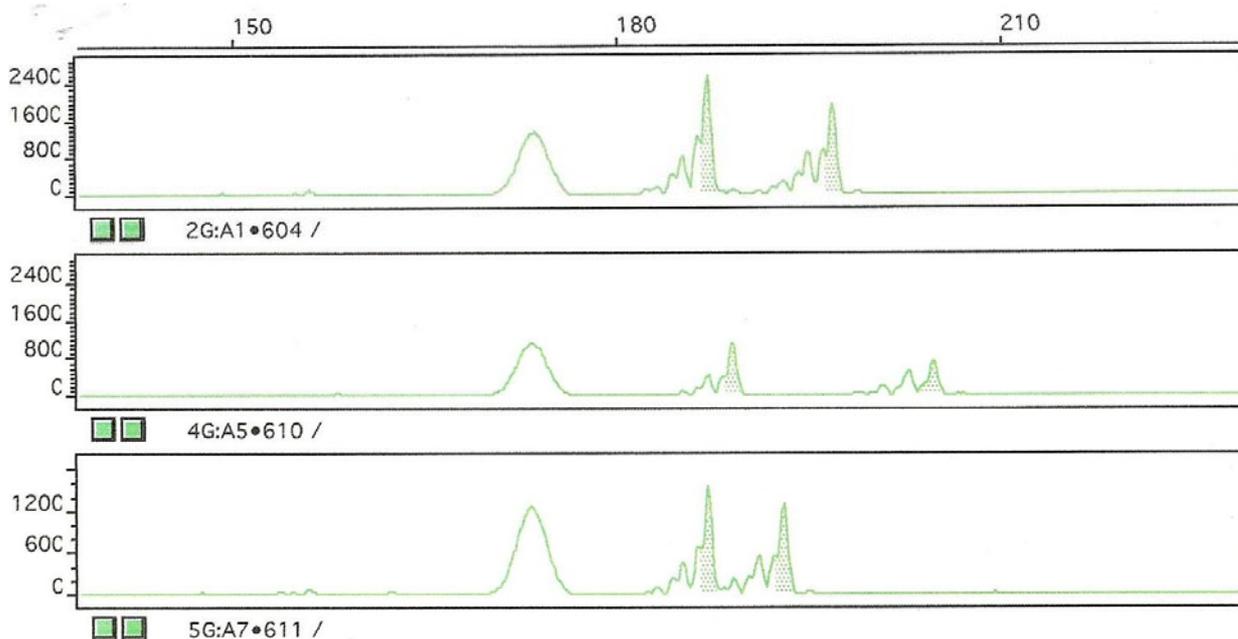
Indivíduo 0168: Heterozigoto 188/190

Indivíduo 1230: Heterozigoto 188/190

Indivíduo 0080: Heterozigoto 182/192

Indivíduo 1195: Homozigoto 188/188

APÊNDICE F - Resultado de análise por Genescan/Genotyper do comprimento alélico do polimorfismo *IGF1.PCR1*. Marcação HEX



Dye/Sample Peak	Minutes	Size	Peak Height	Peak Area	Data Point
2G, 16	15.78	186.97	2659	16574	4302
2G, 24	16.08	196.73	1978	12305	4385
4G, 12	15.74	188.89	1166	6788	4292
4G, 17	16.23	204.60	781	5867	4424
5G, 11	15.68	186.94	1567	8950	4275
5G, 17	15.86	192.89	1300	7974	4325

Legenda:

Indivíduo 604: Heterozigoto 187/197

Indivíduo 610: Heterozigoto 187/201

Indivíduo 611: Heterozigoto 187/193

APÊNDICE I - Comparação das características fenotípicas ao nascimento entre os indivíduos avaliados aos 9-10 anos e os indivíduos avaliados unicamente ao nascimento e aos 23-25 anos

Características	PIG	PIG *	p	AIG	AIG *	p	GIG	GIG *	p
	n=111	n=88		n=163	n=235		n=53	n=64	
Sexo (F/M)	61/50	39/49	0,14	89/74	130/105	0,89	29/24	36/28	0,87
Escore Z peso	-2,07 ± 0,58	-1,97 ± 0,43	0,13	-0,20 ± 0,73	-0,23 ± 0,71	0,71	1,83 ± 0,48	1,76 ± 0,57	0,44
Escore Z comprimento	-1,97 ± 0,94	-1,98 ± 0,95	0,96	-0,52 ± 0,96	-0,72 ± 1,07	0,09	0,50 ± 1,08	0,79 ± 1,00	0,13
Idade Gestacional	39,2 ± 1,8	39,4 ± 1,6	0,37	38,8 ± 1,9	39,1 ± 1,9	0,16	39,0 ± 1,8	39,5 ± 1,6	0,17
Índice Ponderal	2,4 ± 0,28	2,5 ± 0,29	0,12	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,3	0,21	3,1 ± 0,4	3,0 ± 0,3	0,29

Valores expressos em média ± desvios-padrão; * Indivíduos avaliados aos 9-10 anos; F: feminino; M: masculino

APÊNDICE J - Cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg para as freqüências genotípicas do polimorfismo *IGF1 737.738* . Valores dos Qui-Quadrados calculados para o total de indivíduos e para cada subgrupo segundo a classificação de peso ao nascimento para a idade gestacional

Indivíduos	Alelos	χ^2 calculado	$\chi^2 - 1$ grau de liberdade
PIG (n=199)	398	0,44	
AIG (n=398)	796	0,08	3,84
GIG (n=117)	234	2,22	
Total (n=714)	1428	2,42	

APÊNDICE K - Cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg para as freqüências genotípicas do polimorfismo *IGF1.PCR1*. Valores dos Qui-Quadrados calculados para o total de indivíduos estudados e para cada subgrupo segundo o tamanho ao nascimento

Indivíduos	Alelos	χ^2 calculado	$\chi^2 - 1$ grau de liberdade
PIG (n=181)	362	1,86	
AIG (n=385)	770	0,13	3,84
GIG (n=117)	234	0,014	
Total (n=683)	1366	0,07	

ANEXO

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br



Ribeirão Preto, 20 de julho de 2006

Ofício nº 2002/2006
CEP/SPC

Prezada Senhora:

O trabalho intitulado **“INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DO GENE DO IGF-I SOBRE VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E METABÓLICAS AO NASCER E NA VIDA ADULTA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 229ª Reunião Ordinária realizada em 17/07/2006, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 7800/2006.

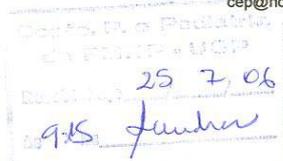
Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.


PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
ANIETTE RENOM ESPÍNEIRA
PROF. DR. SONIR R. ANTONINI (Orientador)
Depto. de Puericultura e Pediatria
Em mãos

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP
(016)3602-2228
cep@hcrp.fmrp.usp.br



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)