

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE

**PERFIL LIPÍDICO DO RECÉM-NASCIDO E SEU EFEITO NO ESTADO
NUTRICIONAL DOS 12 AOS 24 MESES DE IDADE**

JULIANA MALINOVSKI

JOINVILLE – SC

2019

JULIANA MALINOVSKI

**PERFIL LIPÍDICO DO RECÉM-NASCIDO E SEU EFEITO NO ESTADO
NUTRICIONAL DOS 12 AOS 24 MESES DE IDADE**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, pela Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE. Orientador: Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni.

JOINVILLE – SC

2019

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

M251p Malinovski, Juliana
Perfil lipídico do recém-nascido e seu efeito no estado nutricional dos 12 aos 24 meses de idade/ Juliana Malinovski; orientador Dr. Marco Fabio Mastroeni. – Joinville: UNIVILLE, 2019.

58 p.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Obesidade em crianças. 2. Colesterol. 3. Recém-nascidos. I. Mastroeni, Marco Fabio (orient.). II. Título.

CDD 618.92398

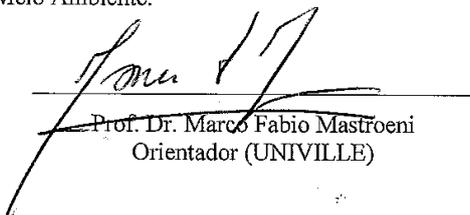
Termo de Aprovação

“Perfil Lipídico do Recém-Nascido e seu Efeito no Estado Nutricional aos Dois Anos de Idade”

por

Juliana Malinovski

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

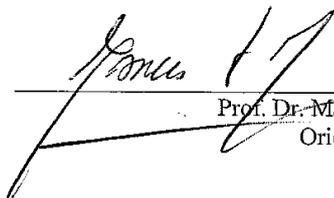


Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

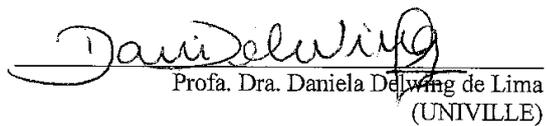
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)



Profa. Dra. Jacqueline Barp
(IELUSC)



Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
(UNIVILLE)

Joinville, 30 de agosto de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas oportunidade que sempre me guiou ao longo dessa caminhada.

Ao meu pai que sempre me incentivou e me apoiou nos momentos difíceis e sempre valorizando meus estudos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marco Fábio Mastroeni, que acreditou em mim, teve paciência e soube me orientar e me proporcionou a realização de um sonho e crescimento pessoal.

A Maternidade Darcy Vargas em Joinville, Santa Catarina, por permitir a coleta de dados e o Laboratório de Análises Clínicas Gimenes Ltda. Para processamento das análises bioquímicas.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A obesidade, doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo a nível de comprometer a saúde do indivíduo, adicionalmente, apresenta maior risco de se desdobrar em doenças crônicas não transmissíveis. Por conseguinte, o crescente aumento da obesidade no Brasil e no mundo traz grande preocupação, em especial quando acomete a infância.

OBJETIVO: Investigar a influência dos lipídeos séricos do recém-nascido no peso dos doze aos vinte e quatro meses de idade.

MÉTODOS: As concentrações medianas de Colesterol Total (CT), Low Density Lipoproteins colesterol (LDL-c), High Density Lipoproteins colesterol (HDL-c) e triglicérides (TG) em o nascimento não foi associado ao status de peso das crianças dois anos após o parto. Este foi um estudo de coorte que utilizou os dados basais e de acompanhamento do estudo maior denominado Preditor de Excesso de Peso Materno Infantil (PREDI). Um total de 435 mulheres e seus recém-nascidos foram incluídos inicialmente no estudo em 2012 e 315 deles continuaram no primeiro segmento, em 2013 - 2014. Amostras de sangue de cordão foram coletadas no início do estudo para análise das concentrações de CT, HDL-c, LDL-c e TG.

RESULTADOS: Entre meninos, cada 1,0 mg/dL de incremento soro do cordão umbilical CT e LDL-c foi associado a um aumento na probabilidade de excesso de peso corporal em dois anos de 3,0% (OR = 1,03; IC95% 1,00, 1,06; P = 0,008) e 5,0% (OR = 1,05; 95 % CI 1,02, 1,09; P = 0,003), respectivamente. Meninos com peso corporal excessivo também apresentaram maiores concentrações de CT e LDL-c ao nascimento em análise de regressão linear múltipla ($\beta = 0,001\text{mg} / \text{dL}$; IC95% 0,000, 0,001; P = 0,020 e $\beta = 0,001\text{mg} / \text{dL}$; IC95% 0,000, 0,002; P = 0,019). Essas associações permaneceram estatisticamente significativas após ajuste para fatores de confusão.

CONCLUSÃO: As concentrações de CT e LDL-c no sangue do cordão umbilical do recém-nascido podem ter efeito no excesso de peso corporal em meninos dos doze aos vinte e quatro anos de idade

Palavras-chave: Colesterol Total; LDL-c; recém-nascidos; excesso de peso; obesidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade, por sexo – Brasil: períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009.....p.05

Figura 2 – Fluxograma de recrutamento do estudo PREDI. Joinville, Brasil.....p. 19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Apo-B	Apotroteínas B
Apo-C	Apolipoproteína C
Apo-E	Apolipoproteína E
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol Total
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
HDL-c	High Density Lipoproteins colesterol
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	Low Density Lipoproteins colesterol
LPL	Lipases Lipoproteicas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratios</i>
PREDI	Preditor de Excesso de Peso Materno Infantil
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutrição
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TRC	Transporte Reverso de Colesterol
UBS	Unidade Básica de Saúde
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2.1 Objetivo Geral	2
2.2 Objetivos Específicos	2
3 REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1 Obesidade na infância	3
3.2 Principais fatores associados ao excesso de peso e obesidade na infância	5
3.2.1 Amamentação	6
3.2.2 Estilo de vida	6
3.3 Efeito do perfil lipídico do recém-nascido no estado nutricional da criança	9
3.3.1 Colesterol total	10
3.3.2 Quilomícrons	10
3.3.3 Very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-c)	11
3.3.4 Low-density cholesterol (LDL-c)	12
3.3.5 High-density cholesterol (HDL-c)	12
3.3.6 Triglicerídeos	13
3.4 Perfil lipídico materno-infantil	13
3.5 Perfil lipídico do recém-nascido e sua influência dos doze aos vinte e quatro meses e ao longo dos anos	15
4 METODOLOGIA	17
4.1 Desenho e sujeitos do estudo	17
4.2 Sujeitos do estudo e composição da amostra	18
4.2.1 Fatores de inclusão	19
4.2.2 Fatores de exclusão	19
4.3 Coleta de dados	19
4.3.1 Coleta de dados do perfil lipídico	19
4.3.2 Variáveis da criança – 1º seguimento (2013–2014)	21
4.3.3 Localização das famílias e agendamento das visitas	21
4.4 Aspectos éticos	22

4.5 Análise Estatística	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
6 CONCLUSÃO	25
7 INTERDISCIPLINARIDADE.....	26
REFERÊNCIAS.....	27
APÊNDICES.....	35
APÊNDICE A – Artigo científico.....	36

1 INTRODUÇÃO

A infância, fase de desenvolvimento humano que se estende do nascimento ao início da adolescência, corresponde a um período de grande desenvolvimento físico marcado pelo gradual crescimento da estatura e do peso da criança. Dentro deste contexto, alterações que modulam estes períodos expõem o indivíduo a alterações no metabolismo, predispondo ao aparecimento de doenças na vida adulta.

A obesidade, doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo a nível de comprometer a saúde do indivíduo, adicionalmente, apresenta maior risco de se desdobrar em doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. Por conseguinte, o crescente aumento da obesidade no Brasil e no mundo traz grande preocupação, em especial quando acomete a infância.

É sabido que etiologia da obesidade é multifatorial. Inicialmente, acreditava-se estar relacionada somente às mudanças no estilo de vida no decorrer dos anos, principalmente a hábitos alimentares e sedentarismo. Contudo, algumas pesquisas científicas sugerem que alterações metabólicas durante a gestação podem influenciar o estado nutricional da criança ainda na infância.

O perfil lipídico alterado da mãe tem efeito no perfil lipídico do feto ao nascer, assim como a correlação positiva entre obesidade infantil e colesterol total, LDL-c e triacilgliceróis elevados. A elevada concentração de lipídeos sanguíneos em crianças com obesidade aponta possíveis complicações crônicas no curso da doença. Assim como o excesso de peso infantil parece ser o responsável pelas mudanças negativas no perfil lipídico, precocemente representadas pelos níveis elevados de CT, TG, LDL-c e níveis baixos de HDL-c.

Em adultos o perfil lipídico alterado está fortemente associado à obesidade, porém não há estudos suficientes para afirmar que alterações no perfil lipídico da criança ao nascer terão influência no estado nutricional do indivíduo aos dois anos de idade e posteriormente.

Deste modo, o presente estudo visa investigar se o perfil lipídico do recém-nascido possui efeito no estado nutricional dos doze aos vinte e quatro meses de idade. O resultado deste estudo será útil para compreender o desenvolvimento da criança e os riscos de uma alteração no perfil lipídico do feto como fator que predispõe a obesidade.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar se o perfil lipídico do recém-nascido interfere no seu estado nutricional dos doze aos vinte e quatro meses de idade.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar o perfil lipídico CT, LDL-c, HDL-c e TG da criança ao nascer.
- Analisar o estado nutricional da criança ao nascer e dos doze aos vinte e quatro meses de idade.
- Avaliar o efeito do perfil lipídico do recém-nascido no seu estado nutricional dos doze aos vinte e quatro meses de idade, sob diferentes covariáveis socioeconômicas, demográficas, obstétricas e antropométricas da mãe e da criança.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Obesidade na infância

As doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são responsáveis por considerável número de óbitos no Brasil – entre as quais a obesidade (BRASIL, 2005): patologia que se caracteriza pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal sob forma de TG no tecido adiposo (WHO, 2000; ESCRIVÃO *et al.*, 2000). A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada por alterações fisiológicas, bioquímicas, metabólicas e anatômicas que acomete pessoas em todas as faixas etárias (ANGELIS, 2003; EBBELING; PAWLAK; LUDWIG, 2002). Na infância a obesidade pode ser ainda mais impactante para a saúde do indivíduo, pois nesta fase ocorre o crescimento e desenvolvimento fisiológico e psicológico (CHAVES *et al.*, 2013).

A obesidade tem se tornado um grande problema de saúde pública em todos os países e em todas as camadas sociais, assumindo um caráter epidêmico em países desenvolvidos e de baixa e média renda como o Brasil (WHO, 2018). O país tem passado por uma transição epidemiológica de um cenário de desnutrição para um quadro de sobrepeso e obesidade (MARCHI-ALVES *et al.*, 2011). Ou seja, ao mesmo tempo em que ocorre o declínio da desnutrição em crianças e adultos, aumenta a prevalência de sobrepeso e obesidade na população brasileira (FILHO; RISSIN, 2003).

Durante muito tempo o ganho de peso foi considerado sinal de saúde e boa alimentação. Antigamente, havia um maior gasto energético devido ao trabalho braçal e, além disso, uma escassez de alimentos (WHO, 2000). Atualmente houve uma inversão no perfil nutricional da população em geral: a fome diminuiu, mas continua causando mortes em países subdesenvolvidos, por outro lado, os casos de obesidade continuam aumentando (ARAÚJO; BESERRA; CHAVES, 2006).

As prevalências na obesidade infantil são alarmantes, por exemplo, os dados da Organização Mundial da Saúde (2018) mostram que a prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos aumentou de 4% em 1975 para pouco mais de 18% em 2016. Globalmente, o número de crianças com excesso de peso com menos de cinco anos foi estimado em mais de 41 milhões em 2016 (OMS, 2018).

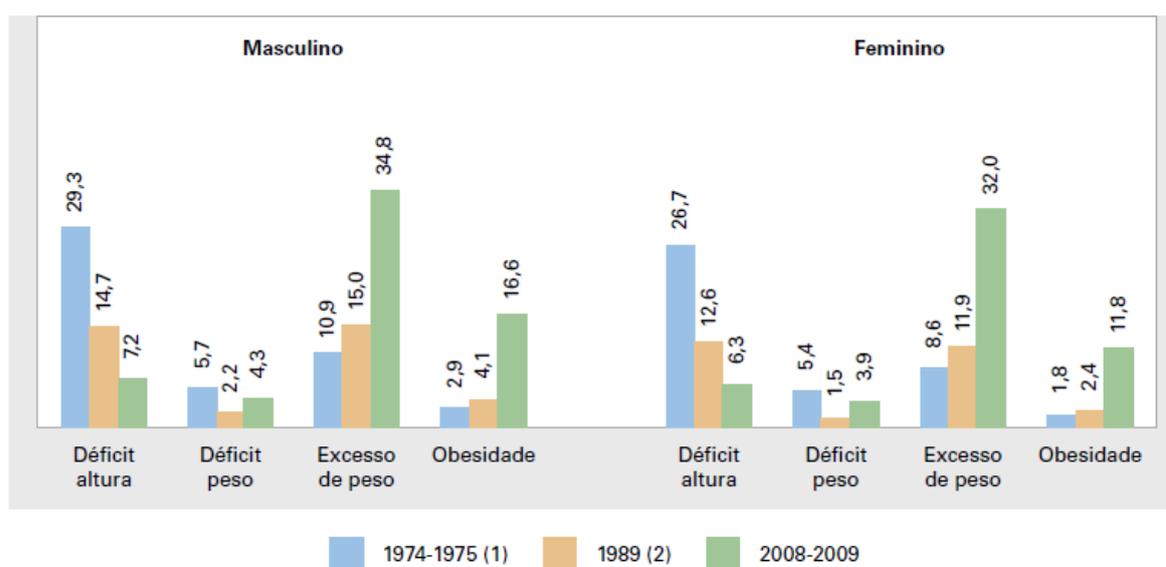
No mundo um aumento significativo no número de crianças menores de 5 anos com excesso de peso (WHO, 2014). Segundo o novo Fundo das Nações Unidas para a

Infância (UNICEF), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Banco Mundial de 2013, entre 2000 e 2013, o número de crianças com excesso de peso no mundo aumentou de 32 milhões para 42 milhões (WHO, 2014).

No Brasil a prevalência de excesso de peso em crianças entre cinco e nove anos variou de 25 a 30% nas Regiões Norte e Nordeste e de 32 a 40% nas Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste (IBGE, 2010). O excesso de peso foi mais frequente no meio urbano do que no meio rural, em particular nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (IBGE, 2010). Com magnitudes menores, a prevalência da obesidade mostrou distribuição geográfica semelhante à observada para o excesso de peso (IBGE, 2010). A prevalência no Brasil de crianças com excesso de peso com idade entre 5 a 9 é de 33,5% (IBGE, 2010).

A Figura 1 revela a evolução do sobrepeso e obesidade em crianças brasileiras com idade entre 5 a 9 anos. Pode-se observar que nos anos de 1974 – 1975 2,9% dos meninos avaliados apresentavam obesidade, já em 2008-2009 esse número passou a ser 16,6%. O mesmo ocorreu entre as meninas, onde em 1974-1975, 1,8% das avaliadas estavam com obesidade e em 2008-2009, 11,8% (IBGE, 2010).

Figura 1: Evolução de indicadores antropométricos na população de 5 a 9 anos de idade, por sexo – Brasil: períodos 1974-1975, 1989 e 2008-2009.



Fonte: IBGE, 2010.

O crescente aumento da prevalência da obesidade infantil sinaliza uma grande preocupação para a saúde pública, tendo em vista que crianças com sobrepeso e obesidade tendem a permanecer obesas na fase adulta (LO, 2013; DÖRING *et al.*, 2014). No Brasil 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres adultas apresentavam obesidade em 2008-2009 (IBGE, 2010). Em 2016, 17,7% da população brasileira adulta foi classificada com obesidade (BRASIL, 2017).

Atualmente no Brasil a alta prevalência de sobrepeso e obesidade se mantém dados do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutrição (SISVAN), de julho de 2018 demonstram que das 223.266 crianças avaliadas destas 49.188 (22,0%) apresentavam risco de sobrepeso, 21.490 (9,6%) sobrepeso e 11.562 (5,2%) obesidade (BRASIL, 2019).

3.2 Principais fatores associados ao excesso de peso e obesidade na infância

A etiologia da obesidade infantil pode ser resultante de inúmeras causas, decorrente de uma interação entre fatores ambientais e fatores genéticos biológicos (KUMAR; KELLY, 2016). Os principais relatos na literatura destacam a influência dos hábitos alimentares. A alimentação dos pais tem impacto sobre o comportamento alimentar das crianças, de modo que o ambiente familiar influi diretamente sobre a alimentação da criança (HENRY; NICKLAS; NICKLAUS, 2019).

O estudo de Ardic (*et al.*, 2019) demonstrou que filhos de mães obesas possuem mais chance de se tornar obesos ainda aos 3 anos de idade. Assim, o ambiente familiar tem uma influência relevante não somente sobre a alimentação, mas também sobre a atividade física das crianças (FISBERG *et al.*, 2016). Pais sedentários tendem a ter filhos sedentários, os níveis de atividade física intensa e ambiente familiar diferem entre crianças com obesidade e peso normal (BLANCO *et al.*, 2018). Modificações no modo de vida durante as últimas décadas, caracterizadas pelo sedentarismo e pela ingestão inadequada de alimentos em relação ao gasto energético, formando ambientes obesogênicos, influenciam negativamente tanto no desempenho motor quanto na adiposidade (GÜNGÖR, 2014; HOEY, 2014; SEDLAK *et al.*, 2015;).

Os ambientes obesogênicos são gerados pela mudança no estilo de vida das famílias, onde as crianças possuem fácil acesso a alimentos de alta densidade calórica e

praticam pouca ou nenhuma atividade física uma vez que passam mais tempo dentro de casa (LEÃO *et al.*, 2003).

3.2.1 Amamentação

O leite materno deve ser ofertado exclusivamente até os seis meses de idade para um adequado desenvolvimento da criança (GIBBS; FORSTE, 2013). A introdução de alimentos complementares antes dos 6 meses de idade aumentam o risco de sobrepeso e obesidade logo nos primeiros anos de vida (ARDIC *et al.*, 2019). O desmame precoce associado com a introdução de leite de vaca ou formulas infantis, aumenta o risco de obesidade já no primeiro ano de vida em indivíduos predispostos (ESCRIVÃO *et al.*, 2000). O leite de vaca não é recomendado como substituto do leite materno, pois ele não fornece os nutrientes de forma adequada, sendo rico em proteínas, eletrólitos e gorduras saturadas aumentando o risco de sobrepeso e obesidade (AGUIAR, 2011). Já as fórmulas infantis devem ser administradas apenas quando a mãe, por motivo maior, ficar impedida de amamentar, uma vez que crianças alimentadas exclusivamente até os 6 meses de idade com formulas infantis possuem 2,5 vezes mais chances de serem obesas, já aos 2 anos de idade, em relação aos bebês alimentados predominantemente com leite materno (GIBBS; FORSTE, 2013).

3.2.2 Estilo de vida

A alteração no padrão alimentar associado ao sedentarismo hoje se torna uma tendência do mundo globalizado, onde crianças dedicam mais tempo em aparelhos eletrônicos (como celular, televisão, computador) do que brincando, gastando energia, corrobora com o aumento dos riscos de obesidade infantil (LOPES; PRADO; COLOMBO, 2010). O uso descontrolado dos aparelhos eletrônicos além de favorecer o sedentarismo também pode influenciar no padrão de sono (FATIMA; DOI; MAMUN, 2014). A duração e qualidade do sono podem interferir no estado nutricional de crianças (FATIMA; DOI; MAMUN, 2014). Nos dias atuais o padrão e a qualidade do sono das crianças estão cada vez mais irregulares, o que pode contribuir para o risco de obesidade em diferentes períodos de desenvolvimento (MILLER; LUMENG; LEBOURGEOIS, 2015). A curta duração do sono pode influenciar o peso através de alterações hormonais

associadas à regulação do apetite, especificamente a secreção de leptina e de grelina (MILLER, LUMENG, LEBOURGEOIS, 2015).

Outros fatores como o meio social também podem favorecer o ganho de peso ainda na infância: atitudes excessivamente controladoras e impositivas, por parte dos pais, podem induzir ao hábito de consumir porções mais volumosas do que o necessário e à preferência por alimentos hipercalóricos, condição que acarreta ganho de peso (SARNI, 2007).

Além dos fatores ambientais já citados, há também a influência de variáveis genéticas para a suscetibilidade à obesidade (GARVER *et al.*, 2013). Fatores ambientais como dieta, atividade física, idade, associados a polimorfismos em vários genes que controlam o apetite e o metabolismo predispõem os indivíduos à obesidade (AHMAD; AHMAD; AHMAD, 2010). A pesquisa de Börjeson (1976) avaliou a importância da hereditariedade, nutrição precoce e meio ambiente durante a idade pré-escolar por comparação de diferenças em gêmeos monozigóticos e dizigóticos, concluindo que a obesidade infantil ocorre em crianças com pré-disposição genética, por gatilhos genéticos que podem interferir no processo de ganho de peso e obesidade. Karlsen (*et al.*, 2014) avaliou a diferença da prevalência entre o grupo de brancos e negros. O mesmo encontrou uma prevalência particularmente alta de sobrepeso e obesidade no grupo de pessoas negras, podendo ser justificada por diferenças socioeconômicas.

Assim como os fatores genéticos e ambientais, outro ponto decisivo para a elucidação da etiologia da obesidade é o período intrauterino (AMORIM *et al.*, 2009). A transferência placentária e funções de genes específicos desempenham papel determinante na composição corporal do feto (PENG *et al.*, 2018). Durante o período intrauterino o transporte de oxigênio e nutrientes se dá através da placenta (MALTEPE; BAKARDJIEV; FISHER, 2010). Esse órgão vascular é formado pela aposição das membranas fetais ou em fusão com a mucosa uterina para proporcionar a troca de nutrientes e oxigênio entre a mãe e o feto (BROLIO *et al.*, 2010). O transporte celular é realizado pela membrana plasmática, que se apresenta impermeável a determinados elementos e promove difusão a outros, as células transportadoras regulam a permeabilidade para as diferentes substâncias (BROLIO *et al.*, 2010; MALTEPE; BAKARDJIEV; FISHER, 2010). Com isso, a taxa de transferência pode operar de modo que a difusão é impedida ou acelerada (BROLIO *et al.*, 2010; MALTEPE; BAKARDJIEV; FISHER, 2010).

A atividade de transcrição dos genes na placenta têm impacto no desenvolvimento pós-natal, na infância e na fase adulta, como nos mostra a pesquisa de PENG, 2018. O período placentário é fundamental para o crescimento e desenvolvimento do feto devido à função da placenta no controle de acesso aos nutrientes, na produção de hormônios e à sua ação sobre efeitos adversos do ambiente. O período intrauterino modula o desenvolvimento do feto durante o período gestacional e subsequente, ao longo da vida, influenciando no desenvolvimento de doenças como a obesidade ainda nos primeiros anos (PENG *et al.*, 2018).

A alimentação da mãe durante o período gestacional, bem como seu excesso de peso, obesidade pré-gestacional e patologias como diabetes gestacional, podem influenciar no peso ao nascer (RODRIGUES, 2015; WEN *et al.*, 2013). Filhos de mães com obesidade tendem a pesar mais se comparados com mães eutróficas (SIQUEIRA, *et al.*, 1985). O peso ao nascer está diretamente ligado ao Índice de Massa Corporal (IMC) da infância e fase adulta, diante disso, o conhecimento dos fatores intrauterinos influenciando crescimento fetal é necessário e imperativo (SIQUEIRA, *et al.*, 1985). Fatores associados ao período gestacional podem influenciar no peso já nos primeiros momentos de vida, crianças de nascimento macrossômico ou grandes para a idade gestacional podem apresentar efeitos a longo prazo, entre eles obesidade e dislipidemia na fase adulta e ainda na infância (AMORIM *et al.*, 2009).

O perfil lipídico materno e o fetal também estão associados ao peso no nascimento, porém os mecanismos que modulam esse efeito ainda não estão bem esclarecidos (GERAGHTY *et al.*, 2016). Especula-se que os mecanismos intrínsecos de transporte de colesterol via células da placenta proporcionam a disponibilização deste para o plasma fetal através de receptores de LDL-c e HDL-c em suas membranas (SALES *et al.*, 2015). As lipoproteínas maternas interferem no metabolismo do feto através dos tecidos extra-embriônicos que envolvem o feto (McCONIHAY *et al.*, 2000). Outros estudos sugerem que as concentrações de HDL-c materno é independente do tamanho neonatal (YE *et al.*, 2015). O HDL-c do feto parece não interferir no peso ao nascer, porém o LDL-c materno elevado tende a afetar o perfil lipídico do neonato. Fetos de mães com LDL-c elevado tendem a nascer com média maior de CT no plasma (SALES *et al.*, 2015). O processo ainda não se faz claro, entretanto, o aumento do perfil lipídico materno influencia na composição do perfil lipídico fetal (UBEROS-

FERNANDEZ *et al.*, 1996). Em contrapartida alguns estudos sugerem que o perfil lipídico da mãe não interfere na adiposidade da prole (TANVIG, 2014).

O perfil metabólico materno está associado aos níveis de metilação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), que se altera em resposta ao ambiente intrauterino e a estímulos fetais para o transporte de colesterol ao feto. Essa afirmação sugere que adaptações epigenéticas durante a gestação podem desencadear obesidade a longo prazo, dislipidemia e doenças cardiovasculares ainda na infância e fase adulta (HOUDE *et al.*, 2013). Modificações epigenéticas estão envolvidas na programação fetal, o que levanta a possibilidade de que outros loci gênicos responderão às condições maternas e poderiam explicar a ligação entre o ambiente intrauterino e o metabolismo do recém-nascido (HOUDE *et al.*, 2013). Ainda há informações limitadas sobre a relação entre o metabolismo lipídico da mãe e do recém-nascido. Mecanismos de síntese, degradação e transporte de gorduras precisam ser melhor investigados a fim de permitir o monitoramento correto dos lipídeos plasmáticos maternos durante o período gestacional (SALES *et al.*, 2015).

3.3 Efeito do perfil lipídico do recém-nascido no estado nutricional da criança

Os principais lipídeos presentes nos alimentos são TG; os restantes são fosfolipídios, ácidos graxos livres, colesterol (presente nos alimentos como éster de colesterol) e vitaminas lipossolúveis. Os fosfolípidos formam a estrutura básica das membranas celulares (PIMENTEL; ZENEBON, 2009).

A digestão dos lipídeos tem início na cavidade oral através da exposição às lipases linguais, secretadas pelas glândulas linguais iniciando o processo de digestão dos TG (IQBAL; HUSSAIN, 2009). No estômago e no duodeno, após a ingestão do alimento as lipases pancreáticas hidrolisam os TG em monoglicerídeos, diglicerídeos e ácidos graxos livres através da ação da lipase pancreática (ALTMAN *et al.*, 2004). Os sais biliares fazem a emulsificação destes e de outros lipídeos, formando micelas para serem transportados para os vilos intestinais e para serem absorvidos (ALTMAN *et al.*, 2004). Os lipídeos, após serem absorvidos pelos enterócitos, são remontados em TG e formam os quilomícrons, a maior das lipoproteínas (ANDRADE; HUTZ, 2002).

3.3.1 Colesterol total

As funções do colesterol são complexas, juntamente com seu papel como precursor e sua participação nas vias do metabolismo, exigem uma regulação coordenada de entrada e saída para alcançar a homeostase do colesterol (VICENTE *et al.*, 2018). O colesterol é um componente essencial das membranas celulares e precursor da síntese de hormônios esteróides e ácidos biliares (CERQUEIRA *et al.*, 2016). O mesmo pode ser proveniente da alimentação ou sintetizado pelo organismo (BLOCO, 1992). Quando os níveis de colesterol intracelular excedem a necessidade fisiológica, as proteínas de ligação a elementos reguladores de esterol no retículo endoplasmático são inibidas (HORTON, GOLDSTEIN, BROWN, 2002).

3.3.2 Quilomícrons

São estruturas esféricas hidrofílicas, lipoproteínas, que possuem proteínas de superfície (apoproteínas ou apolipoproteínas) (ANDRADE; HUTZ, 2002). Necessárias para fazer o transporte de lipídeos através do sistema linfático, uma vez que os lipídeos são moléculas hidrofóbicas (ANDRADE; HUTZ, 2002).

Os quilomícrons transportam TG e colesterol alimentares dos enterócitos, através dos vasos linfáticos para a circulação. Nos capilares dos tecidos adiposo e muscular, a apolipoproteína C (apoC) nos quilomícrons ativam as Lipases Lipoproteicas (LPL) endotelial, que converte a maioria dos TG dos quilomícrons em ácido graxo livre e glicerol, os quais são captados por adipócitos e células musculares para utilização como fonte de energia e armazenamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Esses quilomícrons com menos TG passam a ser menos densos e reduzem de tamanho, denominados remanescentes de quilomícrons. Estes por sua vez são ricos em colesterol e circulam então de volta para o fígado, onde são removidos em um processo mediado pela apolipoproteínaE (apoE) (RAMASAMY, 2014). As lipoproteínas circulam continuamente pelo sangue até que os TG nelas contidos sejam captados pelos tecidos periféricos ou as próprias lipoproteínas sejam removidas pelo fígado (RAMASAMY, 2014).

No fígado, os quilomícrons remanescentes são transformados em lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) que transportam TG do próprio fígado para

redistribuição em vários tecidos dentro do compartimento do plasma (PITANGA, 2001).

3.3.3 Very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-c)

Os TG de VLDL-c são lipoproteínas menores, resultantes da ação da lipase lipoprotéica hepática sobre os quilomícrons, enriquecidas com colesterol, incluindo IDL e LDL, compostas em sua maioria por apoproteínas B-100 (apo B-100) (PITANGA, 2001). As apo B-100 (apo B-100 e apo B-48 em poucas espécies) são componentes chave, cuja taxa de síntese no retículo endoplasmático rugoso controla a taxa global de produção de VLDL (PITANGA, 2001). Componentes lipídicos que são sintetizados no retículo endoplasmático liso são adicionados pela proteína de transferência de TG microsomal à apoproteína B (NGUYEN *et al.*, 2008). Essas partículas são sintetizadas no fígado por acoplamento de lipídeos à proteína estrutural (BJORKEGREN *et al.*, 1996). Dentro do plasma a VLDL-c é eliminada ou transformada em uma molécula menor através da lipólise de TG pela ação da lipase lipoprotéica gerando LDL-c e HDL-c (BJORKEGREN *et al.*, 1996).

A taxa de secreção de VLDL não está totalmente elucidada, mas alguns estudos sugerem que ela depende não apenas da disponibilidade de TG hepáticos, mas também da capacidade geral de montagem de VLDL (KAWANO, 2013). A partir do momento em que a disponibilidade de TG é reduzida, a apo B-100 livre de lipídeos é degradada pelas vias proteossômicas e não proteasomais. Outro fator importante na regulação da capacidade de montagem de VLDL é a ação da insulina, a apo B-100 é degradada por mecanismos que parecem incluir autofagia (KAWANO, 2013). A insulina também regula negativamente a expressão de transferência de TG microsomais, que é um gene alvo de FoxO1, o mesmo fator de transcrição responsável pela indução de genes gluconeogenic (TIETGE *et al.*, 1999). O gene FoxO1 Nuclear se liga a regiões promotoras de transferência de TG microsomais e aumenta a transcrição. A fosforilação de FoxO1 em resposta à sinalização de insulina impede sua translocação do citosol para o núcleo (TIETGE *et al.*, 1999). A insulina tem como função limitar a secreção de VLDL após a ingestão de alimentos, apesar de parecer que a lipogênese mediada pela insulina no estado pós-prandial faça com que mais TG estejam disponíveis para montagem de VLDL (TIETGE *et al.*, 1999). Essa ação permite a

distribuição preferencial de TG na dieta para os tecidos periféricos na forma de partículas de quilomícrons contendo apo B-48 (KAMAGATE, 2008).

3.3.4 Low-density cholesterol (LDL-c)

Lipoproteína de baixa densidade, resulta do catabolismo de VLDL, sendo as principais lipoproteínas transportadoras de colesterol para o plasma (COUTO, 2006). Essa lipoproteína é considerada uma molécula grande, que contém uma molécula de apolipoproteína B (apoB) e um grande número de moléculas de TG, colesterol livre, éster de colesterol e fosfolípídeo (BECK *et al.*, 2008). As células hepáticas ou de tecidos periféricos capturam o LDL através de receptores de LDL (SBC, 2017). A expressão desses receptores de LDL nos hepatócitos é considerada a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue, quando ocorre queda do conteúdo intracelular do colesterol, aumenta a expressão de receptores de LDL nos hepatócitos, ocorrendo maior captura de LDL-c, IDL-c e VLDL-c circulantes por estas células (SBC, 2017).

3.3.5 High-density cholesterol (HDL-c)

O metabolismo da HDL-c é complexo, mas sua principal função é promover a captação do excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, para sua posterior excreção em uma via denominada transporte reverso do colesterol (SALA; CATAPANO; NORATA, 2012).

O HDL-c tem como função principal fazer o transporte reverso do colesterol que consiste em transportá-lo dos tecidos periféricos para o fígado (SBC, 2017). O Transporte Reverso de Colesterol (TRC) inicia-se através da síntese de proteína Apo A-1, que constitui 70% do HDL-c. O HDL-c entra na corrente sanguínea e vai aos tecidos periféricos, onde captura o colesterol e retorna ao fígado (MARQUES *et al.*, 2018). Esse retorno pode ocorrer quando moléculas maduras de HDL-c interagem com o membro 1 da classe B do receptor Scavenger no fígado, permitindo a transferência do seu teor de colesterol. As moléculas HDL-c resultantes também podem retomar a circulação e repetir o processo TRC (MARQUES *et al.*, 2018).

Outra forma pela qual a molécula de colesterol pode retorna ao fígado é através de moléculas maduras de HDL-c que transferem seu conteúdo de colesterol para apolipoproteínas B-100 (Apo B-100), especialmente para a LDL-c, em troca de moléculas de TG. Este processo é catalisado pela proteína de transferência do éster colesteril da enzima (CAVELIER *et al.*, 2006).

Ao retornar ao fígado o colesterol é redistribuído a outros tecidos ou eliminado do organismo pela vesícula biliar (SBC, 2017).

3.3.6 Triglicerídeos

Os TG são formas não tóxicas de ácidos graxos, forma mais comum de armazenar energia (NGUYEN *et al.*, 2008). O A principal função dos TG é armazenar energia nos adipócitos e nas células musculares; o colesterol é um constituinte onipresente de membranas celulares, esteroides, ácidos biliares e moléculas de sinalização (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Os TG são provenientes de quatro fontes: neoglicogênese, reservas citoplasmáticas de TG, ácidos graxos derivados de TG remanescentes de lipoproteínas diretamente absorvidas pelo fígado e ácidos graxos não esterificados plasmáticos liberados pelo tecido adiposo (NGUYEN *et al.*, 2008).

Gestante com sobrepeso ou obesidade possuem maior liberação de lipase lipoprotéica aumentando a captação de TG, o que influencia o aumento de peso do feto ainda no útero (QIAO *et al.*, 2015). Os TG maternos e fetais foram associados ao peso ao nascer e ao HDL-c do cordão umbilical aos seis meses (GERAGHTY *et al.*, 2016). Assim, concentrações lipídicas maternas podem exercer influência intrauterina sobre a composição corporal do bebê. Pode haver potencial para modular a composição corporal infantil através da alteração da dieta materna durante a gravidez (GERAGHTY *et al.*, 2016).

3.4 Perfil lipídico materno-infantil

O excesso de peso e as alterações no perfil lipídico durante a gestação são preocupantes, pois oferecem riscos à saúde das mães e do recém-nascido (NASCIMENTO *et al.*, 2016). A nutrição fornecida pela placenta é um determinante

importante do crescimento fetal, o acúmulo de gordura corporal durante o início da gestação pode favorecer a transferência placentária durante o último terço do período (HERRERA, 2002; KWON, KIM, 2017). Nesta fase da gestação, a atividade lipolítica no tecido adiposo é aumentada. Os ácidos graxos que são liberados, assim como os ácidos graxos lipídeos dietéticos e a superprodução hepática de TG, são responsáveis por aumentar a quantidade de TG em lipoproteínas circulantes maternas (HERRERA, 2002).

O IMC pré-gestacional elevado está associado a piores marcadores de risco metabólico e adiposidade na prole (KAAR *et al.*, 2014). O excesso de lipídeos na corrente sanguínea materna não atravessa a barreira placentária, porém se observa que a presença de receptores de lipoproteínas na placenta faz com que as enzimas lipase lipoprotéica, fosfolipase A2, lipases de atividades intracelulares, que hajam na liberação de ácidos graxos poliinsaturados para o feto (HERRERA, 2002). Variações nos níveis de metilação do DNA na lipase lipoprotéica placentária interfere no metabolismo lipídico do recém-nascido podendo ocasionar um aumento do tecido adiposo e, conseqüentemente, potencializar o desenvolvimento da obesidade e de distúrbios metabólicos ainda na infância ou na fase adulta (HOUDE *et al.* 2014).

Durante a gestação há uma redução dos níveis de ácidos graxos poliinsaturados. Tais ácidos são primordiais para o desenvolvimento fisiológico normal do feto, principalmente para o sistema nervoso central (SILVA; JUNIOR; SOARES, 2007). No entanto é sabido que a relação sobre o aporte nutricional da mãe ao longo da gestação reflete no crescimento e desenvolvimento fetal (HERRERA, 2002).

A baixa ingestão de nutrientes pela gestante predispõem os filhos a um maior risco de obesidade, resistência à insulina, hipertensão e doenças cardíacas (LEÓN-REYES *et al.*, 2018). Quando há ingestão exagerada de calorias durante a gestação, bem como sedentarismo e outras doenças, pode acarretar obesidade gestacional (KULKARNI, 2013).

O IMC pré gestacional está relacionado a adiposidade na infância, sendo agravado quando há ganho de peso excessivo durante a gestação (KAAR *et al.*, 2014; FERRARO *et al.*, 2012). Quando a gestante está acima do peso adequado ou obesa, seu metabolismo se altera aumentando a resistência à insulina. Os TG passam a ser utilizados para a produção de energia e aumenta-se a oferta de glicose para o feto (GERAGHTY *et al.*, 2016). Alguns estudos como Kulkarni (*et al.*, 2013) sugerem que o

feto utiliza os TG como substrato para seu crescimento. Patologias como diabetes gestacional ocasionam aumento nos níveis de TG, atribuído a uma liberação exagerada de estrogênios no fígado materno desde o início da gestação, e induzida pelo aumento de resistência insulínica materna (KULKARNI, 2013). As hipóteses de Pedersen sugerem que a hiperglicemia materna resulta em hiperglicemia no feto, levando a hiperplasia e hipertrofia da ilhota tecido no pâncreas fetal. Isso, por sua vez, leva à hiperinsulinemia fetal e crescimento fetal excessivo de tecido adiposo, muscular e tecido hepático, muitas vezes resultando em uma criança macrosômica com recursos desproporcionais (PEDERSEN, 1954).

O estudo de Meyer (*et al.*, 2018) sugere que pequenas alterações no metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina em gestantes saudáveis e não obesas, que não foram diagnosticadas com diabetes gestacional, não apresentam efeitos adversos no peso do feto e seu desenvolvimento até os cinco anos de idade.

A insulina estimula a produção de gordura, a leptina é sintetizada pelo adipócito que inibe a produção de insulina, afetando a sua transcrição e a secreção da mesma pelas células pancreáticas (KWON, KIM, 2017). A medida que o armazenamento de gordura aumenta, eleva a produção de leptina para regular a ação da insulina (KWON, KIM, 2017). Consequentemente, a resistência à leptina contribui para a obesidade e hiperinsulinemia (KWON, KIM, 2017).

A literatura relata que há evidências que sugerem que mudanças no ambiente intra-uterino podem ter efeitos fenotípicos diferentes fetos femininos e masculinos (MEYER *et al.*, 2018). Foi proposto que genes específicos que mediam o metabolismo da insulina podem em meninas as tornarem mais resistente às influências causadas pela insulina no peso ao nascer (WILKIN, MURPHY, 2006). Há também evidência de que essas diferenças sexuais intrínsecas podem ser vistas até cinco anos de idade, podendo predispor as meninas a um risco maior de desenvolver diabetes tipo 2 (MURPHY *et al.*, 2004).

3.5 Perfil lipídico do recém-nascido e sua influência dos doze aos vinte e quatro meses e ao longo dos anos

A obesidade pode afetar de forma imediata a saúde da criança, sua capacidade de aprendizagem e sua qualidade de vida, principalmente devido ao aumento do risco de

desenvolvimento de doenças como diabetes do tipo 2 (WHO, 2018; EBBELING; PAWLAK; LUDWIG, 2002).

Para que haja um adequado desenvolvimento fetal, é necessário a disponibilidade adequada de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa. O metabolismo materno se mostra um determinante vital para o desenvolvimento e crescimento fetal, sendo assim, o estado nutricional da mãe durante a gestação está fortemente relacionado com a composição corporal da prole (HERRERA, 2002; WANG *et al.*, 2018). No estudo de Wang *et al.* (2018), os pesquisadores sugerem que níveis mais altos de TG maternos e níveis mais baixos de HDL-c resultaram em maior prevalência de macrossomia. Por outro lado, a ingestão de ácidos graxos de cadeia longa acima do recomendável pode causar declínios no ácido araquidônico e aumento da peroxidação lipídica, reduzindo a capacidade antioxidante (HERRERA, 2002).

Durante o primeiro ano de vida após o nascimento, há um aumento na concentração média de lipídeos, especialmente durante o segundo semestre. O TG aumenta de 70 mg/dL ao nascimento até 145mg/dL com um ano de idade e permanece relativamente estável até os 11 anos, quando se apresenta uma ligeira queda nos níveis de CT e TG, especialmente em crianças caucasoides (SOLER; BRAVO, 1996).

As concentrações de HDL-c no sangue do cordão não está associado ao peso da criança aos seis meses de idade (GERAGHTY, *et al.*, 2016). Ainda são necessárias mais pesquisas sobre os mecanismos que estão entre as concentrações de lipídeos no sangue materno e o crescimento e desenvolvimento fetal em sua associação com o estado nutricional durante a infância. Há uma necessidade de estabelecer concentrações recomendadas de lipídeos no sangue durante a gravidez (GERAGHTY, *et al.*, 2016).

Algumas pesquisas como de Ruiz (*et al.* 2008) e Restrepo (Horta; Gigante, 2009), associam o peso ao nascer e sua consequência no estado nutricional na infância e adolescência. Outros estudos, apresentaram a relação do peso ao nascer e seu efeito no estado nutricional aos seis anos (JOGLEKAR *et al.*, 2008). Poucos estudos como o de Lawlor (*et al.*, 2011) sugerem que crianças com maior adiposidade tem chance de permanecer com perfil lipídico alterado ao longo da vida adulta. Desse modo, faz-se necessário maiores pesquisas que demonstrem se há relação entre o perfil lipídico ao nascer e sua influência no estado nutricional durante a infância.

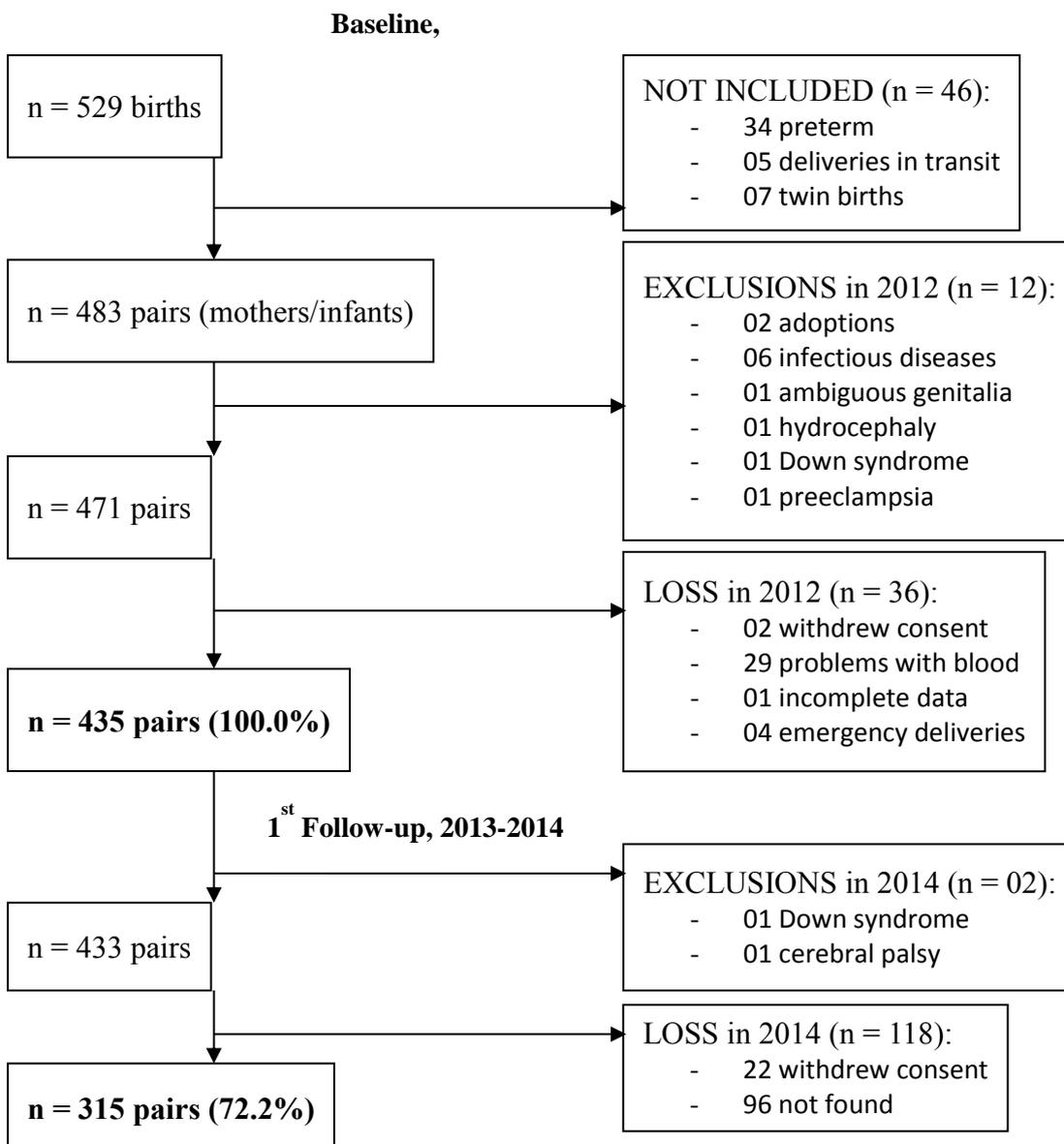
4 METODOLOGIA

4.1 Desenho e sujeitos do estudo

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo de coorte, utilizando dados de um estudo maior denominado o PREDI, estudo de coorte de 8 anos. O projeto PREDI teve início no ano de 2012 na maternidade pública Darcy Vargas, na cidade de Joinville/SC, com 435 pares de mães e filhos. A Maternidade Darcy Vargas é a única maternidade pública de Joinville e é responsável por 60% dos partos na cidade (SALES *et al.*, 2015). O PREDI teve como objetivo investigar os principais determinantes do excesso de peso da mãe e da criança. Detalhes do processo amostral foram previamente publicados (SALES *et al.*, 2015; MASTROENI *et al.*, 2017).

A coleta de dados foi iniciada em 14 de janeiro de 2012 e se estendeu até 16 de fevereiro do mesmo ano, tendo como fator de inclusão recém-nascidos vivos, parto não gemelar, puérperas com idade ≥ 18 anos e idade gestacional a termo (entre 37 e 42 semanas). Sendo excluídos nessa fase as mães diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou doenças infectocontagiosas (síndrome da imunodeficiência humana, hepatites, sífilis e toxoplasmose), e os recém-nascidos que apresentaram algum tipo de anomalia ou foram encaminhados à adoção logo após o nascimento.

O projeto PREDI teve seu primeiro segmento em 1 a 2 anos no domicílio dos participantes. Das 435 incluídas no estudo, foram excluídas dessa etapa uma criança com paralisia cerebral e outra com Síndrome de Down. Outros 119 pares (mãe-criança) não foram localizados (96) ou desistiram do estudo (23), totalizando 315 pares.

Figura 2: Fluxograma de recrutamento do estudo PREDI. Joinville, Brasil

Fonte: Dados do Projeto

4.2 Sujeitos do estudo e composição da amostra

Parturientes e seus respectivos filhos participantes do projeto PREDI que participaram do primeiro segmento em 2013-2014.

4.2.1 Fatores de inclusão

Foram inclusos os dados das mães e crianças participantes do PREDI que preenchem as fichas do PREDI 2 nos anos de 2013/2014.

4.2.2 Fatores de exclusão

Não participaram do estudo os pares com dados faltantes na ficha do PREDI 2 para avaliação antropométrica.

4.3 Coleta de dados

4.3.1 Coleta de dados do perfil lipídico

A coleta de dados do perfil lipídico do recém-nascido ocorreu durante o período de trabalho de parto. As gestantes foram individualmente contatadas por um membro da pesquisa e convidadas para participar do estudo. Primeiramente o pesquisador explicou os objetivos, os riscos e os benefícios da pesquisa para as gestantes, após o aceite as mães assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O TCLE foi assinado em duas vias, uma ficou de posse da gestante e outra em posse do pesquisador.

As mães receberam informações sobre o estudo dentro de 48 horas após o parto. Uma vez matriculados no estudo, as mães completaram um questionário estruturado previamente testado para coletar informações demográficas, socioeconômicas, antropométricas, obstétricas e reprodutivas sobre si e seus recém-nascidos. Idade materna (<20, 20-30 e \geq 30 anos) e mensal a renda familiar (<3, 3-5 e \geq 5 salários mínimos) foi classificada de acordo com os critérios do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Foram coletados nos prontuários o peso ao nascer e o sexo dos recém-nascidos. O peso ao nascer foi classificado em três categorias de acordo com a idade gestacional e sexo: pequeno para idade gestacional (<10º percentil), adequada para a idade gestacional (percentil 10-90), e grande para a idade gestacional (percentil 90) (LUBCHENCO *et al.*, 1963).

O IMC pré-gestacional (peso (kg)/ altura (m)²) foi calculado com base no peso pré-gestacional autor referido e altura pós-parto. A altura pós-parto foi medida para o

0,1 cm mais próximo usando um estadiômetro portátil (modelo WCS®, Compact) montado em parede sem rodapé. O peso pré-gestacional foi classificado de acordo com os pontos de corte do IMC recomendado pela OMS (WHO, 2000). O ganho de peso gestacional foi obtido pela subtração do peso pré-gestacional com o peso no parto (medido no dia do parto). A adequação do ganho de peso gestacional foi avaliada de acordo com as diretrizes do *Institute of Medicine* de 2009.

As amostras de sangue dos recém-nascidos (aproximadamente 10 mL) foram colhidas do cordão umbilical por clampagem, da parte placentária do recém-nascido, no máximo 10 minutos após para evitar a coagulação.

As análises bioquímicas (CT, HDL-c, LDL-c e TG) foram realizadas no Laboratório Gimenez Ltda., parceiro do estudo, o mesmo possui uma unidade dentro da Maternidade Darcy Vargas. Após a coleta, o sangue foi imediatamente colocado em tubos contendo gel separador utilizado para dosagens bioquímicas, devidamente identificados, numerados e deixados em temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse período os tubos contendo as amostras foram acondicionados em refrigerador por no máximo quatro horas. Em seguida as amostras foram centrifugadas sob refrigeração a 6°C / 3.500 rpm/ 15 minutos. Após a separação do soro, as amostras foram fracionadas em alíquotas de 0,5 ml sendo 1mL, transferido em tubos de Eppendorf para dosagens das variáveis bioquímicas anteriormente descritas e o restante foi armazenado em freezer à -20°C/24 horas. Passado esse período, as amostras foram transferidas para um freezer à -75°C, localizado no Centro Clínico da Univille.

As concentrações de CT e TG foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico, utilizando-se os kits Colesterol Liquiform e triacilgliceróis Liquiform, respectivamente, da marca *Labtest Diagnóstica*. As dosagens de HDL-c foram determinadas também pelo método enzimático colorimétrico utilizando o Kit D-HDL da marca *Siemens Diagnostics* em equipamento ADVIA CENTAUR 1650. A partir dos valores de CT, TG e HDL-c dosados, foi determinado o valor de LDL-c, através da fórmula de Friedewald, quando os valores de triacilgliceróis forem inferiores a 400 mg/dL (FRIEDEWALD; LEVY; FREDERICKSON, 1972), descrita como: $LDL-c = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{VLDL-c})$.

4.3.2 Variáveis da criança – 1º seguimento (2013–2014)

Para a coleta de dados das crianças no primeiro segmento utilizou-se um formulário previamente testado considerando as seguintes variáveis: idade, sexo e IMC. Para o cálculo do IMC foram utilizados os dados de peso e comprimento da criança. O peso das crianças foi mensurado utilizando-se balança portátil digital pediátrica da marca *Beurer* (Ulm, Alemanha), modelo BY20, com capacidade para até 20 kg e incrementos de 10 g. O comprimento foi aferido com o uso de uma régua antropométrica pediátrica com capacidade de até 100cm e incrementos de 0,1 cm. O peso e o comprimento foram utilizados para calcular o IMC. O estado nutricional das crianças foi avaliado segundo o IMC por idade e sexo, conforme as curvas de avaliação do crescimento infantil da OMS, a qual classifica como magreza crianças percentil < 3; eutróficas percentil ≥ 3 e percentil ≤ 85 ; risco de sobrepeso percentil > 85 e percentil ≤ 97 ; sobrepeso percentil > 97 e percentil $\leq 99,9$; obesidade percentil > 99,9 (ONIS, *et al.*, 2007).

4.3.3 Localização das famílias e agendamento das visitas

A coleta de dados foi realizada nas residências dos participantes do estudo, sendo a visita agendada com antecedência. Para a localização dos participantes, seguiu-se um intenso trabalho de investigação, pois muitas vezes, dado o tempo transcorrido, alguns telefones e endereços estavam desatualizados. Neste sentido, foram adotados os seguintes procedimentos:

- Quando não foi possível o contato por telefone efetuou-se uma busca pelo endereço da participante deslocando-se uma equipe até o local. Quando a participante residia ainda no mesmo domicílio, a visita foi agendada ou em alguns casos, dada a disponibilidade da mãe, os dados já eram coletados.
- Quando a família não residia mais no local, realizou-se uma investigação com os vizinhos e comerciantes locais na busca de informações. Quando não houve resultado positivo, fez-se contato com a Unidade Básica de Saúde (UBS) correspondente.

- Quando o endereço atualizado foi localizado na UBS, realizou-se novo contato telefônico ou busca domiciliar. Se ainda assim a família não foi encontrada, o par mãe-criança foi considerado perda.
- Foram ainda utilizadas as redes sociais como o *Facebook* ® e o *WhatsApp* ® como instrumentos auxiliares.

Ao chegar à casa da participante, um dos pesquisadores explicava os objetivos e as atividades a serem desenvolvidas durante a visita e a equipe se organizava para que a coleta de dados pudesse transcorrer causando o mínimo de desconforto possível para a família. Geralmente a equipe era composta por três integrantes, sendo um deles obrigatoriamente da área de psicologia.

4.4 Aspectos éticos

Para o desenvolvimento do estudo, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE (Parecer 107/2011). O seu desenvolvimento atendeu os princípios éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

O banco de dados gerado com os dados da pesquisa ficará sob responsabilidade do coordenador do estudo. O estudo não possui conflito de interesse.

4.5 Análise Estatística

Os dados parciais foram analisados no programa IBM SPSS, versão 22.0 (IBM Corp, Armonk, Estados Unidos). O teste *Q-quadrado* foi utilizado para examinar as diferenças em idade, educação, peso ao nascer e sexo entre os pares de mães e filhos que participaram da coleta de dados do primeiro segmento 2013-2014 (n = 315) e os que não participaram (n = 130). Para comparar o perfil lipídico do recém-nascido de acordo com o estado nutricional aos dois anos de idade utilizou-se o teste *U de Mann-Whitney* (> percentil 85 e ≤85º percentil).

Odds ratios (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados por regressão logística para avaliar a associação do peso da criança > percentil 85 com perfil lipídico e outros fatores de risco. As análises não ajustada foram utilizadas para estimar a associação bruta de cada exposição com o resultado do excesso de peso corporal (> 85 percentil) em comparação com crianças com peso adequado (\leq percentil 85).

As covariáveis pré-gestacionais, IMC, peso ao nascer, ganho de peso gestacional, duração da amamentação e idade da mãe no parto foram avaliados através de regressão logística multivariada. Foi realizada análise de regressão linear para testar a associação entre o perfil lipídico do recém-nascido e o peso da criança aos dois anos de idade, sendo coeficiente de regressão (β) e IC de 95%. Como a distribuição do IMC foi distorcida, os dados de IMC foram transformados em log (log IMC) para esta análise. As covariáveis usadas nas análises de regressão linear múltipla foram as mesmas que as do modelos de regressão logística.

A normalidade foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Todas as análises foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo está apresentado no formato de artigo científico (Apêndice A).

O artigo foi submetido na revista *Academic Pediatrics Journal* com fator de impacto 2.007 (2014).

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o colesterol total e as concentrações de LDL-c no sangue do cordão umbilical de meninos foram associados com um aumento do risco de excesso de peso corporal nas crianças aos dois anos de idade. Por outro lado, o HDL-c e os TG ao nascimento não influenciaram o estado nutricional dessas crianças dois anos após o parto.

Os resultados deste estudo podem contribuir para elucidação dos mecanismos genéticos da obesidade infantil e assim auxiliar na prevenção dessa patologia ainda na infância.

7 INTERDISCIPLINARIDADE

A interdisciplinaridade ressalta uma visão ampla sobre o a importância para os diversos setores do que se está sendo avaliado e os problemas que podem ser minimizados. Este estudo apresenta uma característica interdisciplinar visto que abrange diferentes áreas como:

- Saúde:

Avaliando uma possível causa da obesidade, contribuindo para elucidar meios de prevenção e tratamento desta patologia;

- Educação:

Estudos já demonstram que crianças com obesidade sofrem influência negativa na cognição e aprendizado;

- Economia:

Prevenindo doenças como obesidade que podem desencadear DCNT que atualmente possuem um custo elevado para o tratamento no Sistema Único de Saúde, pode haver grande economia na saúde pública;

REFERÊNCIAS

AGUIAR, K.S. *et al.* **Obesidade Infantil**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Fundação Educacional de Fernandópolis, Fernandópolis, 2011. Disponível em: https://pt.slideshare.net/Giovanni_Carlos_Oliveira/obesidade-infantilpdf Acesso em: 19 mar. 2018

AHMAD Q.I.; AHMAD C. B.; AHMAD S.M. Childhood obesity. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, India: Medknow Publications, v. 14, n. 1, p. 19-25, 2010.

ALTMANN S. W. *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. **Science**, United States, v. 303, n. 20, feb, 2004.

AMORIM, M. M. R. *et al.* Fatores de risco para macrosomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, SP. v. 31, n. 5, p. 241-248, 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000500007>. Acesso em: 17 mar. 2018

ANDRADE, F. M.; HUTZ, M. H. The genetic component of sérum lipid determination. **Ciencia & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 175-182, 2002.

ARAÚJO, M. F. M.; BESERRA, E. P.; CHAVES, E. S. O papel da amamentação ineficaz na gênese da obesidade infantil: um aspecto para a investigação de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo: UNIFESP, v. 19, n. 4, p. 450-5, 2006.

ARDIC, C. *et al.* Effects of infant feeding practices and maternal characteristics on early childhood obesity. **Arch Argent Pediatr**, Rize – Turquia, v. 117, n. 1, p. 26-33, 2019.

AUED-PIMENTEL, S.; ZENEBON, O. Lipídios totais e ácidos graxos na informação nutricional do rótulo dos alimentos embalados: aspectos sobre legislação e quantificação. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 68 n. 2, p.167-81, 2009.

BECK, J. *et al.* Circulating oxidized low-density lipoproteins are associated with overweight, obesity, and low serum carotenoids in older community-dwelling women. **Nutrition**, Amsterdam: Elsevier, v. 24, n. 10. p. 964–968, oct. 2008.

BJORKGREN J. *et al.* Accumulation of large very low-density lipoprotein in plasma during intravenous infusion of a chylomicron-like triglyceride emulsion reflects competition for a common lipolytic pathway. **J Lipid Res**, United States, v. 37, p. 76–86, 1996.

BÖRJESON, M. The aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs. **Acta Paediatr Scand**, Sweden, v. 65, n. 3, p. 279-87, may, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre nascidos vivos – **SINASC**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> Acesso em: 20 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro / Brasil. **Ministério da Saúde**, Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/DCNT.pdf> Acesso em: 19 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde**, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutrição – SISVAN. Disponível em: <http://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/estadonutricional>. Acesso em: 19 set. 2019.

BLOCO, K. Sterol molecule: Structure, biosynthesis, and function. *Steroids*. 1992.

CERQUEIRA, N. M. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. **Biochemistry**. 2016 Oct 4;55(39):5483-5506. Epub 2016 Sep 23.

CHAVES, C. M. P. *et al.* Avaliação do crescimento e desenvolvimento de crianças institucionalizadas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 66, n. 5, p. 668-74, 2013.

CONDE, W. L.; MONTEIRO, C. A. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 4, p. 266-72, 2006.

DAMACENO, R. J. P; MARTINS, P. A.; DEVINCENZI, M.U. Estado nutricional de crianças atendidas na rede pública de saúde do município de Santos. **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 27, n. 2, pp.139-47, 2009.

DE ALMEIDA, C. A. N. *et al.* Comparison of feeding habits and physical activity between eutrophic and overweight/obese children and adolescents: a cross sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo v. 61 n. 3 maio/jun. 2015. Versão on-line: ISSN 1806-9282. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.227>

DÖRING, N. *et al.* Primary prevention of childhood obesity through counselling sessions at Swedish child health centres: design, methods and baseline sample characteristics of the PRIMROSE cluster-randomised trial. **BMC Public Health**, London, v. 14, n. 335, 2014. Disponível em: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-335> Acesso em: 12 abr. 2018.

EBBELING, C. B.; PAWLAK, D. B.; LUDWIG, D. S. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. **The Lancet**, London, v. 360. Aug. 10, 2002.

ESCRIVÃO, M. A. M. S. *et al.* Obesidade exógena na infância e na adolescência. **Jornal de Pediatria**, São Paulo. v. 76, Supl. 3, p. 305-310, 2000.

FATIMA, Y.; DOI, S. A. R.; MAMUN, A. A. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. **International Association for the Study of Obesity**, v. 16. p. 137-149, 2015.

FERRARO ZM, BARROWMAN N, PRUD'HOMME D, *et al.* Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. **J Matern Fetal Neonatal Med.** 2012;25:538-542.

FILHO, M. B.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, sup. 1, p. 181-191, 2003.

FISBERG M. *et al.* Obesogenic environment: intervention opportunities. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro. v. 92, n. 3, p. 30-39, 2016.

FRIEDEWALD W. T.; LEVY R. I.; FREDERICKSON D. S. Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18 n. 6. p. 499-504, 1972.

GARVER, W. S. *et al.* The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. **Genes & Nutrition**, v. 8. p. 271–287, 2013.

GERAGHTY, A. A. *et al.* Maternal Blood Lipid Profile during Pregnancy and Associations with Child Adiposity: Findings from the ROLO Study. **PLoS ONE**, Montreal – Canada, 2016. DOI:10.1371/journal.pone.0161206

GERAGHTY, A. A. *et al.* Maternal blood lipid profile during pregnancy and associations with child adiposity: findings from the ROLO study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161206>

GIBBS, B. G.; FORSTE, R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. **Pediatric Obesity**. California, v. 9, n. 2. p. 135-146, 2013.

GÜNGÖR, N. K. Overweight and obesity in children and adolescents. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**. v. 6 n. 3, p. 129-143, 2014.

HENRY, C. J.; NICKLAS, T. A.; NICKLAUS, S. (eds): Nurturing a Healthy Generation of Children: Research Gaps and Opportunities. **Nestlé Nutr Inst Workshop Ser**, Switzerland, vol 91, p. 21-30, 2019. doi: 10.1159/000493675

HERRERA, E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. **Endocrine**, United States, v. 19, n. 1, p. 43–55, 2002.

HERRERA, E.; AMUSQUIVAR, E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. **Diabetes/Metabolism: Research and Reviews**. England, v.16, n. 3; p. 202-210, 2000.

HOEY, H. Management of obesity in children differs from that of adults. **Proceedings of the Nutrition Society**, Cambridge, v. 73, n. 4, p. 519-525, 2014. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000652>

HORTON J.D., GOLDSTEIN J.L., BROWN M.S. SREBPS: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. **J. Clin. Investig.** 2002.

HOUDE, A. A. Adaptations of placental and cord blood ABCA1 DNA methylation profile to maternal metabolic status. **Epigenetics**, Canada, v. 8, n. 12, p. 1289-1302, Dec. 2013. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.26554>

HOUDE, A. A. Placental lipoprotein lipase DNA methylation levels are associated with gestational diabetes mellitus and maternal and cord blood lipid profiles. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, Canada, v. 5, n. 2, p. 132–141, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. **Ministério da Saúde**, Rio de Janeiro, 2010.

IQBAL J.; HUSSAIN, M. M. Intestinal lipid absorption. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, United States, 2009. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90899.2008>

JOGLEKAR, A. P. *et al.* Molecular architecture of the kinetochore-microtubule attachment site is conserved between point and regional centromeres, **J. Cell Biol.**, United States, v. 181, n. 4, p. 587-594, 2008.

KAAR JL, CRUME T, BRINTON JT, BISCHOFF KJ, MCDUFFIE R, DABELEA D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. **The Journal of pediatrics**. 2014;165:509-515.

KAMAGATE, A.; DONG, H. H. FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. **Cell Cycle**. v. 7. p. 3162-3170, 2008.

KARLSEN, S. *et al.* Ethnic variations in overweight and obesity among children over time: findings from analyses of the Health Surveys for England 1998–2009. **Pediatric Obesity**, California, v. 9, p. 186-196, 2013.

KAWANO, Y.; COHEN, D. E. Mechanisms of hepatic triglyceride accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, p. 434-441, 2013.

KULKARNI S. R. Maternal lipids are as important as glucose for fetal growth: findings from the pune maternal nutrition study. **Diabetes Care**, v. 36, p. 2706–2713, 2013.

KUMAR S.; KELLY, A. S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. **Mayo Clin Proc**, United States, v. 92, n. 2 p. 251-265, February 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>.

KWON EJ, KIM YJ. What is fetal programming? A lifetime health is under the control of in utero health. **Obstetrics & gynecology science**. 2017;60:506-519.

LEÃO, L. S. C. S. *et al.* Prevalência de Obesidade em Escolares de Salvador, Bahia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 47 n. 2, abr. 2003.

LEÓN-REYES, G. *et al.* Oxidative modifications of foetal LDL-c and HDL-c lipoproteins in preeclampsia. **Lipids in Health and Disease**, London, v. 17, n. 110, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0766-9>

LO, J. C. *et al.* Prevalence of obesity and extreme obesity in children aged three to five years. **Pediatric Obesity**. v. 9 n. 3, p. 167–175, 2014. doi:10.1111/j.2047-6310.2013.

LOPES, P. C. S.; PRADO, S. R. L. A.; COLOMBO, P. Fatores de risco associados à obesidade e fatores de risco associados à obesidade e sobrepeso em crianças em idade escolar sobrepeso em crianças em idade escolar. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 63, n. 1, 2010, p. 73-78.

Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight. Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. **Pediatrics**. 1963;32:793-800.

MALTEPE, E.; BAKARDJIEV, A. I.; FISHER, S. J. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. **J Clin Invest**, United States, v. 120, n. 4, p. 1016-1025, 2010. <https://doi.org/10.1172/JCI41211>

MARCHI-ALVES, L. M. *et al.* Infant obesity in the past and nowadays: the importance of anthropometric assessment by nurses. **Esc Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 238-244, 2011.

MARQUES, L. R. *et al.* Reverse cholesterol transport: molecular mechanisms and the non-medical approach to enhance HDL cholesterol. **Frontiers in Physiology**, United States, v. 9, n. 526, may 2018.

MASTROENI, M. F. *et al.* The independent importance of pre-pregnancy weight and gestational weight gain for the prevention of large-for gestational age Brazilian newborns. **Maternal and child health journal**, United States, v. 21, n. 4, p. 705-714, 2017.

McCONIHAY, J. A. *et al.*; Maternal high-density lipoproteins affect fetal mass and extra-embryonic fetal tissue sterol metabolism in the mouse. **J Lipid Res**. v. 41; n. 3, p. 424-432, 2000.

MEYER DM, BREI C, STECHER L, BRUNNER S, HAUNER H. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin are not determinants of offspring growth and adiposity up to 5 years: A follow-up study. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**. 2018;35:1399-1403.

MILLER, A. L.; LUMENG, J. C.; LEBOURGEOIS, M. K. Sleep patterns and obesity in childhood. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, England, v. 22, n. 1, p. 41-47. feb. 2015.

MOREIRA, D. S. **Caracterização molecular de transportadores ABC e análise dos níveis intracelulares de antimônio em populações de Leishmania spp. do Novo Mundo sensíveis e resistentes ao antimônio trivalente**. Dissertação (Mestrado em Ciências). Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte, 2012.

MOTTA, M. E. F. A. O peso ao nascer influencia o estado nutricional ao final do primeiro ano de vida? **Jornal de Pediatria**, v. 81, n. 5, 2005.

MURPHY MJ, METCALF BS, VOSS LD, JEFFERY AN, KIRKBY J, MALLAM KM et al. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: The Programming Hypotheses. **Revisited-The EarlyBird Study (EarlyBird 6)**. *Pediatrics*, 2004; 113: 82–86.

NASCIMENTO, I. B. *et al.* Excesso de peso e dislipidemia e suas intercorrências no período gestacional: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, v. 16 n. 2, p. 103-111 abr./jun., 2016.

NGUYEN, P. *et al.* Liver lipid metabolism. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, Berlin, v. 92, n. 3, p. 272-83, 2008. doi: 10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x.

ONIS, M. D. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 9, p. 660-667, sep. 2007.

PEDERSEN, J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. **Acta Endocrinol**. Copenhagen, v. 16 n. 4, p. 330-42, 1954.

PENG, S. *et al.* Genetic regulation of the placental transcriptome underlies birth weight and risk of childhood obesity. **PLoS Genet** v. 14 n. 12, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007799>

PERNG, W. *et al.* Metabolomic profiles and childhood obesity. **Obesity**. v. 22, n. 12, p. 2570–2578. Dec., 2014. doi:10.1002/oby.20901

PITANGA, F.J.G. Atividade física e lipoproteínas plasmáticas em adultos de ambos os sexos. **Rev. Bras. Ciên. e Mov**, Brasília, v. 9, n. 4 p. out., 2001.

QARMACH, B. *et al.* Maternal weight gain during pregnancy and outcomes for the newborn child and mother in Tulkarem and in camps: a retrospective cohort study. **The Lancet**. v. 391, special issue, S5, 2018.

QIAO, L. Maternal high-fat feeding increases placental lipoprotein lipase activity by reducing SIRT1 expression in Mice. **Diabetes**, v. 64 p. 3111–3120, 2015. DOI: 10.2337/db14-1627

RAMASAMY, I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism: Review. **Clin Chem Lab Med**, Germany, v. 52 n. 12, p. 1695-1727, 2014.

Rasmussen KM, Yaktine A. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. 2009.

REIS, C. E. G.; VASCONCELOS, I. A. L.; BARROS, J. F. N. Políticas públicas de nutrição para o controle da obesidade infantil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 4, p. 625-633, dez., 2011.

SALA F.; CATAPANO A. L.; NORATA G. D; High density lipoproteins and atherosclerosis: emerging aspects. **Journal of Geriatric Cardiology**, Beijing – China, v. 9, n. 4, p. 401-407. 2012. doi:10.3724/SP.J.1263.2011.12282.

SALES, W. B.; *et al.* Influence of altered maternal lipid profile on the lipid profile of the newborn. **Arch Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 59, n. 2, 2015.

SARNI, R. O. S. Feeding in the first year of life. **Rev Pediatr Mod**. v. 43, n. 3, p. 121-9, 2007.

SEDLAK, P, *et al.* Secular changes of adiposity and motor development in Czech preschool children: lifestyle changes in fifty-five year retrospective study. **BioMed Research International**. v. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/823841>

SIGULEM, D. M.; DEVINCENZI, M. U.; LESSA, A.C. Diagnosis of the nutritional status of children and adolescents. **J Pediatr**, Rio Janeiro, v. 76, supl.3, p. 275-284, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v. 109, n. 2, supl. 1, ago. 2017. ISSN-0066-782X

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola**. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 3^a. ed. Rio de Janeiro, RJ: SBP, 2012. 148 p.

SOLER, W.; BRAVO, M. L. Perfil lipídico en neonatos. **Revista médica universidad de antioquia**, Medellín, Colombia, v. 9, n. 3, p. 110-114, sep. 1996.

TANVIG, M. Offspring body size and metabolic profile – Effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. **Dan Med J**, Denmark, v. 61, n. 7, 2014.

UBEROS-FERNANDEZ, J. *et al.* Lipoproteins in pregnant women before and during delivery: influence on neonatal haemorrhage. **Clin Pathol**, v. 49, p. 120-123, 1996.

UWE, J. F. *et al.* Hepatic overexpression of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) results in increased in vivo secretion of VLDL triglycerides and apolipoprotein B. **Journal of Lipid Research**, v. 40, 1999.

WANG X, GUAN Q, ZHAO J, *et al.* Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. **Lipids in health and disease**. 2018;17:78.

WEN, L. M.; SIMPSON, J. M.; RISSEL, C.; BAUR, L. A. Maternal “junk food” diet during pregnancy as a predictor of high birthweight: findings from the healthy beginnings trial. **Birth**, v. 40 n. 1, p. 46-51, 2013.

WILKIN TJ, MURPHY MJ. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. **Int J Obes (Lond)** 2006; 30: 1056–1061.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Ending Childhood Obesity. **World Health Organization**, WHO Press: Geneva, Switzerland, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204176/1/9789241510066_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 19 mar. 2018.

World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Childhood overweight policy brief. **World Health Organization**. 2014:8.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Healthy diet. **World Health Organization**, Geneva, out. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/en/>. Acesso em: 19 mar. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. **World Health Organization** fev., 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 19 mar. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO CIENTÍFICO À REVISTA *Academic Pediatrics Journal*.

Elsevier Editorial System(tm) for Academic
Pediatrics
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Lipid profile in newborns and its effect on weight status at two years of age

Article Type: Research Manuscript

Keywords: total cholesterol; LDL-c; newborns; overweight; obesity.

Corresponding Author: Dr. Marco Fabio Mastroeni, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: University of Joinville Region

First Author: Juliana Malinovski

Order of Authors: Juliana Malinovski; Camila H Torres; Silmara S Mastroeni, PhD; Paul J Veugelaers, PhD; Marco Fabio Mastroeni, Ph.D.

Abstract: BACKGROUND: Maternal lipid transport have been associated with offspring weight status, suggesting that maternal lipids may play a role in the programming of obesity. The aim of this study was to investigate the importance of the newborn's serum lipids for weight status two years later.

METHODS: This was a cohort study that used baseline and 1st follow-up data from the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight (PREDI) Study. A total of 435 women and their newborns were initially included in the study (baseline) and 315 of them continued to participate in the 1st follow-up. Cord blood samples were collected at baseline for analysis of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and triglyceride concentrations.

RESULTS: Among boys, every 1.0 mg/dL increment in cord serum TC and LDL-c was associated with an increase in the probability of excess body weight at two years of 3.0% (OR=1.03; 95%CI 1.00, 1.06; P=.008) and 5.0% (OR=1.05; 95%CI 1.02, 1.09; P=.003), respectively. Boys with excessive body weight also had higher TC and LDL-c concentrations at birth in multiple linear regression analysis ($\beta=0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.001; P=.020 and $\beta=0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.002; P=.019). These associations remained statistically significant after adjustment for confounders.

CONCLUSION: TC and LDL-c concentrations in the newborn's cord blood may be a determinant of excess body weight in boys at two years of age.

TITLE PAGE

Title: Lipid profile in newborns and its effect on weight status at two years of age

Authors

Juliana Malinovski, MSc; Camila H. A. Torres; Silmara S.B.S. Mastroeni, PhD; Paul J. Veugelers, PhD; Marco F. Mastroeni, PhD

Affiliations

Post-graduate Program in Health and Environment, University of the Joinville Region, Rua Paulo Malschitzki, nº 10, Joinville, Santa Catarina, Brazil, CEP 89.219-710 (J Malinovski, MF Mastroeni).

Tiradentes University Center, Avenida Gustavo Paiva, nº 5017, Maceió, Alagoas, Brazil. CEP 57.038-000 (CHA Torres).

Population Health Intervention Research Unit, School of Public Health, University of Alberta, Canada (PJ Veugelers, CHA Torres).

Department of Health Sciences, University of the Joinville Region, Rua Paulo Malschitzki, nº 10, Joinville, Santa Catarina, Brazil, CEP 89.219-710 (SSBS Mastroeni, MF Mastroeni).

E-mail address:

Juliana Malinovski (julianamalinovski@hotmail.com); Camila H. A. Torres (honorato@ualberta.ca); Silmara S.B.S. Mastroeni (silmara.mastroeni@univille.br); Paul J. Veugelers (paul.veugelers@ualberta.ca); Marco F. Mastroeni (marco.mastroeni@univille.br)

Corresponding author

Marco Fabio Mastroeni, Post-graduate Program in Health and Environment, University of Joinville Region, Rua Paulo Malschitzki, nº 10, Joinville, Santa Catarina, Brazil, CEP 89.219-710. Phone: 55 47 3461-9209. E-mail address: marco.mastroeni@univille.br.

Keywords: total cholesterol; LDL-c; newborns; overweight; obesity

Running title: Newborns' lipid profile and weight status at two years

Word counts: Abstract, 229; Main text, 4199 including references.

Acknowledgments

We thank the Maternidade Darcy Vargas in Joinville, Santa Catarina, Brazil, for allowing the collection of the data, and the Laboratório de Análises Clínicas Gimenes Ltda. for processing the biochemical analyses. This study was supported in part by the Fundo de Apoio à Pesquisa - FAP/UNIVILLE, Brazil (grant numbers 4555/2011 and 01/2014).

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interests.

ABSTRACT

BACKGROUND: Maternal lipid transport have been associated with offspring weight status, suggesting that maternal lipids may play a role in the programming of obesity. The aim of this study was to investigate the importance of the newborn's serum lipids for weight status two years later.

METHODS: This was a cohort study that used baseline and 1st follow-up data from the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight (PREDI) Study. A total of 435 women and their newborns were initially included in the study (baseline) and 315 of them continued to participate in the 1st follow-up. Cord blood samples were collected at baseline for analysis of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and triglyceride concentrations.

RESULTS: Among boys, every 1.0 mg/dL increment in cord serum TC and LDL-c was associated with an increase in the probability of excess body weight at two years of 3.0% (OR=1.03; 95%CI 1.00, 1.06; P=.008) and 5.0% (OR=1.05; 95%CI 1.02, 1.09; P=.003), respectively. Boys with excessive body weight also had higher TC and LDL-c concentrations at birth in multiple linear regression analysis ($\beta=0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.001; P=.020 and $\beta=0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.002; P=.019). These associations remained statistically significant after adjustment for confounders.

CONCLUSION: TC and LDL-c concentrations in the newborn's cord blood may be a determinant of excess body weight in boys at two years of age.

WHAT'S NEW

Total cholesterol and LDL-c concentrations in cord blood of boys were associated with child's excess body weight two years after delivery. For every 1.0 mg/dL increase in total cholesterol and LDL-c at birth, the odds of boys having excess body weight two years after delivery increased by 3.0% and 5.0%, respectively.

INTRODUCTION

Excess body weight of children is growing at alarming rates worldwide and continues to be a major concern for public health practitioners^{1,2} as it has been described as a risk factor for several chronic diseases such as type 2 diabetes.³

Childhood obesity is a multifactorial condition whose causes have been extensively studied.³ Environmental factors such as high-energy intake and lack of physical activity are involved in the obesogenic pathway, as well as genetic predisposition and impaired metabolic function.⁴ Child health can also be influenced by the in-utero environment through a phenomenon called “metabolic imprinting”, in which prenatal factors influence fetal metabolic programming and result in lifelong consequences for the offspring.⁵⁻⁷ Indeed, many studies have reported prenatal factors that are potentially associated with excess body weight after delivery, including gestational weight gain, pre-gestational body mass index (BMI), and maternal age, among others.⁸⁻¹¹ Additionally, some authors have demonstrated a relationship between maternal lipid transport and offspring weight status, suggesting that these components may play a role in the programming of obesity.¹²⁻¹⁵ However, although studies focusing on maternal metabolic variables and their impact on offspring health are available, including insulin resistance¹⁶ and dyslipidemia,¹⁴ to our knowledge, only one study has investigated the extent to which the lipid profile of newborns is associated with the child's weight status over the years after birth.¹³ Understanding fetal and newborn metabolic profiles and their potential effects on the child's weight status can provide clues for novel interventions to curb the childhood obesity epidemic.¹⁷ Therefore, the aim of this study was to examine the importance of the newborn's lipid profile for offspring weight status two years after delivery.

METHODS

PARTICIPANTS AND STUDY DESIGN

This cohort study collected data from 305 mother-child pairs as part of a larger project called the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight (PREDI) Study. The PREDI Study started in 2012 at a public maternity hospital in the city of Joinville, Santa Catarina, Brazil, and recruited 435 mother-child pairs to investigate the main determinants of excess body weight in this population. Details of the recruitment process and characteristics of the participants have been described elsewhere.^{8, 18, 19} Briefly, all pregnant women in labor (≥ 18 years) with gestational age classified as “term” (37 to 42 weeks), single pregnancies and live births, who gave birth in the maternity hospital between 14 January and 16 February 2012, were included in the PREDI Study. Excluded were mothers diagnosed with infectious and contagious diseases (syphilis, acquired human immunodeficiency syndrome, toxoplasmosis, and hepatitis) and pre-eclampsia, and newborns with birth defects or given up for adoption immediately after delivery. Of the 435 pairs who participated in the baseline investigation, two children with anomalies that interfered with the anthropometric measurements were excluded from the 1st follow-up and 118 were considered lost to follow-up, resulting in 315 mother-child pairs.

DATA COLLECTION

BASELINE INFORMATION (2012)

The mothers received information about the study within 48 h after delivery. Once enrolled in the study, the mothers completed a previously tested structured questionnaire to collect demographic, socioeconomic, anthropometric, obstetric and reproductive information about themselves and their newborns. Mother’s age (<20 , 20–30 and ≥ 30 years) and monthly household income (<3 , 3–5 and ≥ 5 minimum wages) were classified according to the criteria of the Brazilian Institute of Geography and Statistics.²⁰

Birth weight and sex of the newborns were collected from the hospital records. Birth weight was classified into three categories according to gestational age and sex:

small for gestational age (<10th percentile), adequate for gestational age (10th–90th percentile), and large for gestational age (>90th percentile).²¹

Pre-pregnancy BMI ($[\text{weight (kg)}]/[\text{height (m)}]^2$) was calculated based on the mothers' self-reported pre-pregnancy weight and postpartum height. Postpartum height was measured to the nearest 0.1 cm using a portable stadiometer (WCS[®], Compact model) mounted on a wall without skirting. Pre-pregnancy weight was classified according to BMI cut-offs recommended by the WHO.²² Gestational weight gain (GWG) was obtained by subtracting the pre-pregnancy weight from the weight at delivery (measured on the day of delivery). The adequacy of GWG was assessed according to the 2009 Institute of Medicine guidelines.²³

Blood samples of newborns for lipid profile evaluation were collected at the time of delivery by aspiration of the umbilical cord vein (approximately 10 mL) close to the placenta and up to 10 minutes after clamping to prevent coagulation. After collection, the blood was transferred to tubes containing separating gels and kept at room temperature for 30 minutes. The tubes with the samples were then stored in a refrigerator for up to 4 hours and centrifuged at 3,500 rpm for 15 minutes at 6°C. After separation of the serum, the samples were aliquoted (0.5 mL) for the measurement of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and triglycerides, and the remainder was stored in a freezer at -75°C. Details of the sampling process and biochemical analysis have been previously published¹⁸. The newborn concentrations of total cholesterol, triglycerides and HDL-c were measured by an enzymatic colorimetric method with Advia[®] Centaur Analyzer (model 1650, Siemens) using the Cholesterol Liquiform (GOD-ANA 2009), Triglycerides Liquiform (GOD-ANA 2009) and D-HDL (Siemens Diagnostics, Tarrytown, USA) kits, respectively. LDL-c was determined using the formula of Friedewald when triglyceride levels were less than 400 mg/dL.²⁴

FIRST FOLLOW-UP (2013-2014)

The 1st follow-up investigation of the PREDI Study was conducted between March 2013 and March 2014. All 435 mother-child pairs who participated in the baseline assessment (2012) were invited to participate in the 1st follow-up. Two children were excluded from the follow-up due to morphological alterations (cerebral palsy and

Down syndrome), 96 mother-child pairs were not located, and 22 pairs refused participation, resulting in a total of 315 mother-child pairs for the present study.

Maternal and child characteristics and the nutritional health status of the children were also investigated in the 1st follow-up. Trained researchers used a previously tested structured questionnaire to collect data by home-based interviews with the mothers. The following variables of the 1st follow-up were considered for this study: breastfeeding duration in months and child weight status.

Trained researchers performed the anthropometric evaluation of the children and recorded weight and height data to calculate the BMI. The children's weight status was classified according to the 2006 WHO Growth Standards, which classifies children <3rd percentile as lean; $\geq 3^{\text{rd}}$ and $\leq 85^{\text{th}}$ percentile as eutrophic; $> 85^{\text{th}}$ and $\leq 97^{\text{th}}$ percentile as risk of overweight; $> 97^{\text{th}}$ and $\leq 99.9^{\text{th}}$ percentile as overweight, and $> 99.9^{\text{th}}$ percentile as obese.²⁵

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 22.0 software package. The chi-square test was used to examine differences in age, education, birth weight and sex between the mother-child pairs who participated in the second wave of data collection ($n = 315$) and those who did not ($n = 130$). The Mann-Whitney U test was applied to compare median serum lipid concentrations according to weight status of the children ($> 85^{\text{th}}$ percentile and $\leq 85^{\text{th}}$ percentile).

Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated by logistic regression to investigate the association of children's weight status $> 85^{\text{th}}$ percentile with lipid concentrations and other risk factors. Unadjusted analysis (Model 1, Table 3) was used to estimate the crude association of each exposure with the excess body weight outcome ($> 85^{\text{th}}$ percentile) compared to children with a weight status $\leq 85^{\text{th}}$ percentile. The covariates prepregnancy BMI, birth weight, GWG, breast-feeding duration and mother's age at delivery were considered simultaneously in the multivariable logistic regression model (Model 2, Table 3). We also performed linear regression analysis (Table 4) to test the association between lipid profile at birth and children's weight status at two years of age, and the regression coefficient (β) and 95% CI are reported. As the distribution of BMI was skewed, log-transformed BMI data (log BMI) were

considered in this analysis. The covariates used in the multiple linear regression analyses (Model 2, Table 4) were the same as those of the logistic regression models.

Application of the variance inflation factor revealed little collinearity among the independent variables. Normality was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. All analyses were considered statistically significant when $P < .05$.

The Research Ethics Committee of the University of Joinville Region approved this study (Protocol No. 107/2011).

RESULTS

A total of 315 participants were available for analysis. However, problems with the blood collection occurred for 16 participants, resulting in 299 participants included for biochemical analysis. The chi-square test for proportionality showed no significant difference in mother's age, education, birth weight or sex between the mother-child pairs enrolled in the first followup (2013-14, $n = 315$) and those enrolled at baseline (2012, $n = 435$). The general characteristics of the participants are presented in Table 1. Most of the children were male (53.7%), were adequate for gestational age (72.7%), and were breastfed for less than 6 months (65.2%). A higher proportion of children had a body weight $>85^{\text{th}}$ percentile (42.1%). Regarding the mothers, most of them were 20-29 years old (58.4%), had 9-12 years of schooling (51.7%), and earned <5 minimum wages (76.1%). A higher proportion of mothers had excess pre-pregnancy body weight (37.8%) and excessive GWG (44.4%).

Table 2 shows the mean and median of the child's lipid variables by weight status two years after delivery. The median concentrations of TC, LDL-c, HDL-c and triglycerides at birth were not associated with children's weight status two years after delivery (Table 2).

Table 3 depicts the lipid profile at birth and its effect on the child's weight status two years after delivery. Both unadjusted (Model 1) and adjusted analyses (Model 2) showed that, unlike girls, boys were significantly more likely to have excess body weight two years after delivery if total cholesterol and LDL-c concentrations were elevated at birth (Table 3). For every 1.0 mg/dL increase in total cholesterol and LDL-c at birth, the odds of boys having excess body weight two years after delivery increased by 3.0% (OR = 1.03; 95%CI 1.00, 1.06; $P = .008$) and 5.0% (OR = 1.05; 95%CI 1.02,

1.09, $P = .003$), respectively (Table 3, Model 1; Figure 1). These associations did not change and continued to be significant after adjusting for pre-pregnancy BMI, birth weight, GWG, breastfeeding duration, and mother's age at delivery (Table 3, Model 2).

Table 4 shows the multiple linear regression analysis of the association between newborn lipid profile at birth and log BMI two years after delivery. As in the logistic regression analysis (Table 3), we found significant associations only in boys. Unadjusted regression analysis showed that boys who had excessive body weight two years after delivery also had significantly higher total cholesterol and LDL-c at birth (Unstandardized regression coefficient (β) = 0.001 mg/dL; 95%CI 0.000, 0.001; $P = .020$ and $\beta = 0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.002; $P = .019$) (Model 1, Table 4). Further adjustments for additional covariates (prepregnancy BMI, birth weight, GWG, breastfeeding duration, and mother's age at delivery) did not eliminate the significant association between excess body weight and total cholesterol ($\beta = 0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.001; $P = .035$) or LDL-c in boys ($\beta = 0.001$ mg/dL; 95%CI 0.000, 0.002; $P = .020$) (Model 2, Table 4).

DISCUSSION

Our study showed that total cholesterol and LDL-c concentrations in cord blood of boys were associated with an increased risk of excess body weight in the child two years after delivery. On the other hand, HDL-c and triglycerides at birth did not influence the weight status in children two years after delivery.

Part of our results agree with another study that reported an association of total cholesterol and LDL-c in cord blood with infant weight at two years of age.¹⁴ However, after controlling for confounders at birth, no cord blood lipids were associated with offspring weight or adiposity two years after delivery.¹³ The same authors also demonstrated an association of HDL-c and triglycerides in cord blood with child adiposity (waist-to-length ratio and sum of skinfolds, respectively) at age two.¹³

Childhood obesity has been extensively studied and current understanding is that genetic and metabolic factors affect the obesogenic pathway.⁴ In the late 1990s, Barker (1998) postulated that insults to the in-utero environment could lead to the programming of chronic diseases and have long-term effects on offspring health.⁷ As

childhood obesity is also a programmed disease, constitutional susceptibility could be the cause of obesity in children in which environmental factors acted only as a trigger.²⁶

The placental transport of nutrients is a major determinant of fetal growth and plays an active role in the in-utero programming of future offspring health.⁵ Within this context, insults to the placenta may promote important alterations in receptors, hormones and metabolite concentrations and consequently activate signaling pathways, leading to the programming of diseases later in life.^{5, 6, 17} Hormones such as insulin and leptin have been implicated in the obesogenic pathway, but there is still a lack of knowledge about the impact of fetal lipid concentrations on obesity in later life.¹⁷

Lipids such as cholesterol, essential fatty acids, and polyunsaturated fatty acids are required for proper embryonic and fetal growth and development.^{27, 28} During the early weeks of pregnancy, the maternal transport of these lipids to the fetal circulation is mediated by plasma lipoproteins and receptors on the surface of the placenta.²⁸ However, in late pregnancy, the fetus becomes responsible for the biosynthesis of its own cholesterol, which is present in every cell membrane and is crucial for cell proliferation, steroid hormone synthesis and body growth.^{27, 28} Indeed, some authors have found positive associations of late pregnancy levels of total cholesterol and triglycerides with the cord blood levels of these lipids.¹⁴ Two other studies have shown a relationship between altered maternal lipid profiles in mid- and late pregnancy and the delivery of large-for-gestational age and macrosomic babies.^{12, 15} However, a study conducted in Brazil involving 435 pairs of mothers and their newborns revealed that changes in the maternal lipid profile are not associated with the mean concentrations of total cholesterol, LDL-c, HDL-c or triglycerides in newborns.¹⁸ Some authors also reported a positive relationship of late-pregnancy total cholesterol, LDL-c, non- HDL-c and triglycerides with the weight centile of offspring two years after delivery.¹⁴ In other words, it is still unclear how maternal lipid transport affects the fetal lipid profile and whether it has any impact on weight status of the offspring later in life. Therefore, further research is needed to establish the effect of maternal and fetal lipid concentrations on the children's weight over the years following delivery.

The prospective data collection including maternal and cord blood samples and the ability to adjust for several significant confounding factors are important strengths of this study. In addition, the same researchers performed the data collection, including anthropometric measurements, at baseline and follow-up, thus reducing possible biases.

However, some limitations of the present study should be mentioned: 1) the absence of a reference range for the lipid variables in newborns may have limited the non-parametric analyses using categorical variables; 2) the inclusion of self-reported variables, including pre-pregnancy weight and breast-feeding duration, because these variables are vulnerable to reporter bias; 3) since our results are from a relatively small cohort of mothers and their children living in Brazil, caution is needed when the results are compared with other populations.

Finally, our results suggest that total cholesterol and LDL-c concentrations in newborn boys have an impact on the child's weight status two years after delivery. Our findings may contribute to the understanding of the mechanisms underlying the genesis of obesity. Further research is needed to elucidate the complex obesogenic pathway and to design prevention strategies targeting risk populations.

REFERENCES

1. World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. *World Health Organization*. 2016.
2. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Childhood overweight policy brief. *World Health Organization*. 2014:8.
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. *World Health Organization*. 2014:298.
4. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92:251-265.
5. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming? A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60:506-519.
6. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41:158-176.
7. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1998;95:115-128.
8. Mastroeni MF, Czarnobay SA, Kroll C, et al. The Independent Importance of Pre-pregnancy Weight and Gestational Weight Gain for the Prevention of Large-for Gestational Age Brazilian Newborns. *Maternal and Child Health Journal*. 2017;21:705-714.
9. Blomberg M, Birch Tyrberg R, Kjolhede P. Impact of maternal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis on primiparous adolescents and older women: a Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ open*. 2014;4:e005840.
10. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *The Journal of pediatrics*. 2014;165:509-515.
11. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:538-542.
12. Wang X, Guan Q, Zhao J, et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Lipids in health and disease*. 2018;17:78.
13. Geraghty AA, Alberdi G, O'Sullivan EJ, et al. Maternal Blood Lipid Profile during Pregnancy and Associations with Child Adiposity: Findings from the ROLO Study. *PloS one*. 2016;11:e0161206.
14. Geraghty AA, Alberdi G, O'Sullivan EJ, et al. Maternal and fetal blood lipid concentrations during pregnancy differ by maternal body mass index: findings from the ROLO study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17:360.
15. Kulkarni SR, Kumaran K, Rao SR, et al. Maternal lipids are as important as glucose for fetal growth: findings from the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetes care*. 2013;36:2706-2713.
16. Meyer DM, Brei C, Stecher L, Brunner S, Hauner H. Maternal insulin resistance, triglycerides and cord blood insulin are not determinants of offspring growth and adiposity up to 5 years: A follow-up study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2018;35:1399-1403.
17. Sullivan EL, Grove KL. Metabolic imprinting in obesity. *Forum of nutrition*. 2010;63:186-194.

18. Sales WB, Silleno Junior JD, Kroll C, Mastroeni SSBS, Silva JC, Mastroeni MF. Influence of altered maternal lipid profile on the lipid profile of the newborn. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2015;59:123-128.
19. Mastroeni MF, Mastroeni SSBS, Czarnobay SA, Ekwaru JP, Loehr SA, Veugelers PJ. Breast-feeding duration for the prevention of excess body weight of mother–child pairs concurrently: a 2-year cohort study. *Public Health Nutrition*. 2017;20:2537-2548.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. 2010.
21. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 1963;32:793-800.
22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Technical Report Series*. 2000; 894:i-xii, 1-253.
23. Rasmussen KM, Yaktine A. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. 2009.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18:499-502.
25. de Onis M. World Health Organization Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development (Geneve: WHO). 2006.
26. Tounian P. Programming towards childhood obesity. *Annals of nutrition & metabolism*. 2011;58 Suppl 2:30-41.
27. Woollett LA. Review: Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta*. 2011;32 Suppl 2:S218-221.
28. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2014;15:24-31.

FIGURE LEGEND

Figure 1. *Scatter plot depicting the association between the newborn's lipid variables and body mass index at 2 years of age according to gender. The PREDI Study, 2012-2014. a) Total cholesterol; b) LDL-cholesterol.*

Table 1. Characteristics of the participants in the PREDI Study, Joinville, Brazil, 2012-2014.

Characteristics	n	%
<i>Children</i>		
<i>Gender^a</i>		
Boys	169	53.7
Girls	146	46.3
<i>Birth weight^a</i>		
SGA	3	1.0
AGA	229	72.7
LGA	83	26.3
<i>Breast-feeding duration (months)^b</i>		
≥ 6	109	34.8
4 – 6	103	32.9
< 4	101	32.3
<i>Weight status^b</i>		
≤ 85 th	182	58.0
> 85 – < 97 th	63	20.1
≥ 97 th	69	22.0
<i>Mothers</i>		
<i>Age (years)^a</i>		
< 20	39	12.4
20 – 29	184	58.4
≥ 30	92	29.2
<i>Mother's education (years)^a</i>		
≥ 12	40	12.7
9 – 12	163	51.7
< 9	112	35.6
<i>Monthly household income (MW)^a</i>		
≥ 5	72	23.8
3 – 5	113	37.4
< 3	117	38.7
<i>Pre-pregnancy BMI (kg/m²)^a</i>		
< 25	196	62.2
25 – 30	79	25.1
≥ 30	40	12.7
<i>Gestational weight gain^a</i>		
Adequate	175	55.6
Excessive	140	44.4

SGA, small for gestational age; AGA, adequate for gestational age; LGA, large for gestational age; MW, minimum wage in 2012 was US\$306.00 per month; BMI, body mass index.

^aBaseline, 2012.

^b1st Follow-up, 2013-14.

Table 2. Lipid profile in newborns according to the child's weight status at 2 years of age. The PREDI Study, Joinville, Brazil, 2012-2014.

	≤85 th Percentile (n = 175)	>85 th Percentile (n = 124)	Total (n = 299)	PValue*
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Total cholesterol				.263
Median (IQR)	55.0 (18.0)	57.0 (18.8)	56.0 (18.0)	
Mean ± SD	57.0 ± 15.4	58.7 ± 14.4	57.5 ± 14.8	
LDL-c				.087
Median (IQR)	28.0 (13.0)	29.5 (13.8)	29.0 (13.0)	
Mean ± SD	29.3 ± 10.8	31.2 ± 10.3	30.0 ± 10.6	
HDL-c				.804
Median (IQR)	21.0 (9.0)	21.0 (9.0)	21.0 (9.0)	
Mean ± SD	21.7 ± 6.7	21.9 ± 6.8	21.8 ± 6.7	
Triglycerides				.383
Median (IQR)	26.0 (17.0)	25.0 (16.8)	26.0 (17.0)	
Mean ± SD	30.0 ± 15.4	28.4 ± 14.0	29.4 ± 14.8	

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol.

* Mann-Whitney test.

Table 3. Birth lipid determinants of the child's weight status 2 years after delivery ($n = 299$). The PREDI Study, Joinville, Brazil, 2012-2014.

	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	OR (95% CI)	PValue	OR (95% CI)	PValue
<i>Boys and girls</i>				
Total cholesterol	1.00 (0.99, 1.03)	.329	1.00 (0.99, 1.02)	.337
LDL-c	1.00 (0.99, 1.04)	.129	1.02 (0.99, 1.04)	.133
HDL-c	1.00 (0.97, 1.04)	.807	1.00 (0.97, 1.04)	.787
Triglycerides	0.99 (0.98, 1.00)	.364	0.99 (0.98, 1.00)	.386
<i>Girls</i>				
Total cholesterol	0.99 (0.97, 1.01)	.344	0.99 (0.97, 1.01)	.464
LDL-c	0.99 (0.96, 1.02)	.504	0.99 (0.96, 1.02)	.586
HDL-c	0.98 (0.94, 1.03)	.509	0.99 (0.94, 1.04)	.613
Triglycerides	0.99 (0.97, 1.01)	.302	0.99 (0.97, 1.01)	.398
<i>Boys</i>				
Total cholesterol	1.03 (1.00, 1.06)	.008	1.03 (1.00, 1.06)	.014
LDL-c	1.05 (1.02, 1.09)	.003	1.05 (1.02, 1.09)	.006
HDL-c	1.04 (0.98, 1.09)	.182	1.04 (0.98, 1.10)	.223
Triglycerides	1.00 (0.97, 1.02)	.884	0.99 (0.97, 1.02)	.820

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol.

^aModel 1: Unadjusted analysis.

^bModel 2: All logistic regression models were adjusted for pre-pregnancy BMI, birth weight, gestational weight gain, and breast-feeding duration as categorical variables, and for mother's age at delivery as continuous variable.

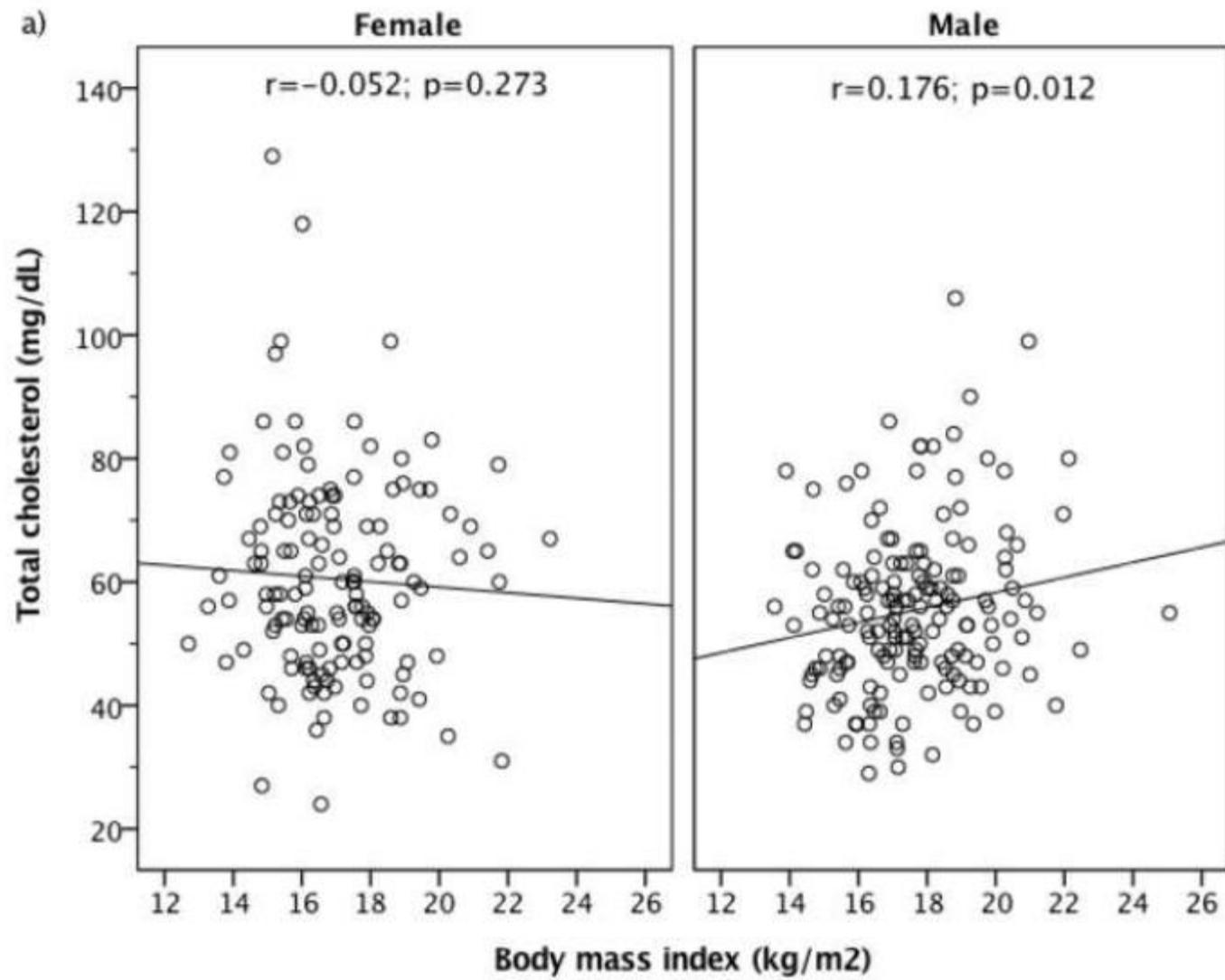
Table 4. Results of the multiple linear regression analysis of the association between newborn lipid profile at birth and log BMI two years after delivery ($n = 299$). The PREDI Study, Joinville, Brazil, 2012-2014.

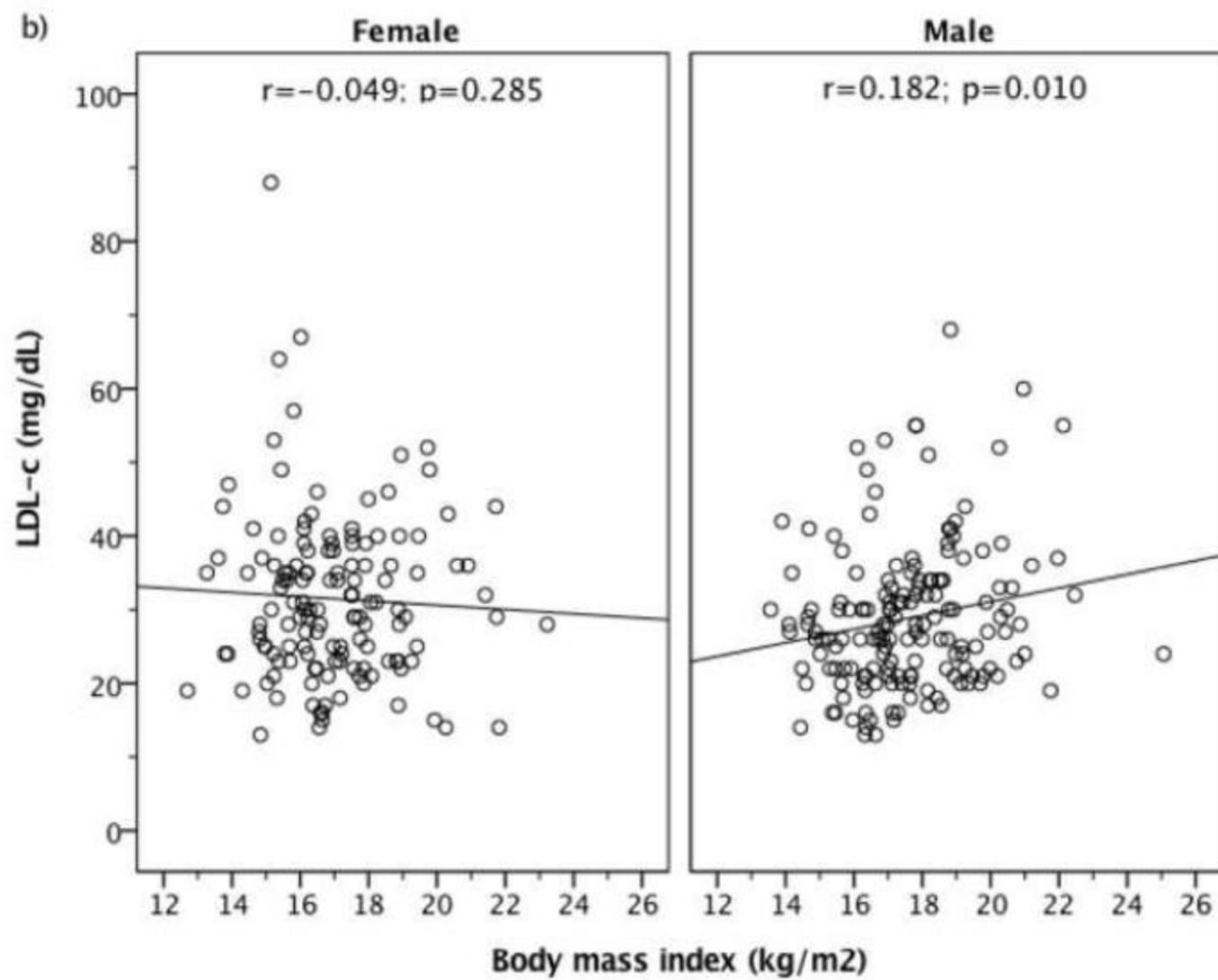
	Model 1 ^a				Model 2 ^b			
	Unstandardized regression coefficient (95% CI)	PValue	β	Adjusted R ²	Unstandardized regression coefficient (95% CI)	PValue	β	Adjusted R ²
<i>Boys and girls</i>								
Total cholesterol	0.000061 (0.000, 0.000)	.740	0.020	0.000	0.000027 (0.000, 0.000)	.880	0.009	0.064
LDL-c	0.000 (0.000, 0.001)	.464	0.044	0.002	0.000 (0.000, 0.001)	.466	0.042	0.066
HDL-c	-0.000068 (-0.001, 0.001)	.906	0.007	0.000	-0.000068 (-0.001, 0.001)	.866	-0.010	0.064
Triglycerides	0.000 (-0.001, 0.000)	.193	-0.078	0.006	0.000 (-0.001, 0.000)	.116	-0.094	0.072
<i>Girls</i>								
Total cholesterol	0.000 (-0.001, 0.000)	.365	-0.080	0.006	0.000 (-0.001, 0.000)	.406	-0.073	0.033
LDL-c	0.000 (-0.001, 0.000)	.479	-0.071	0.005	0.000 (-0.001, 0.000)	.479	-0.063	0.031
HDL-c	0.000 (-0.001, 0.001)	.829	-0.019	0.000	0.000 (-0.001, 0.001)	.831	-0.019	0.028
Triglycerides	0.000 (-0.001, 0.000)	.127	-0.129	0.009	0.000 (-0.001, 0.003)	.127	-0.143	0.046
<i>Boys</i>								
Total cholesterol	0.001 (0.000, 0.001)	.020	0.186	0.035	0.001 (0.000, 0.001)	.035	0.164	0.103
LDL-c	0.001 (0.000, 0.002)	.019	0.187	0.035	0.001 (0.000, 0.002)	.020	0.180	0.109
HDL-c	0.001 (0.000, 0.002)	.231	0.096	0.009	0.001 (-0.001, 0.002)	.407	0.065	0.080
Triglycerides	0.000 (0.000, 0.001)	.683	0.033	0.001	0.00005 (-0.001, 0.001)	.857	0.014	0.076

β , Standardized beta coefficient; BMI, body mass index; OR, odds ratio; CI, confidence interval; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol.

^aModel 1: Unadjusted analysis.

^bModel 2: All linear regression models were adjusted for pre-pregnancy BMI, birth weight, gestational weight gain, and breast-feeding duration as categorical variables, and for mother's age at delivery as continuous variable.





AUTORIZAÇÃO

Nome do autor: Juliana Malinovski

RG: 5.579,613

Título da Dissertação: PERFIL LIPÍDICO DO RECÉM-NASCIDO E SEU EFEITO NO ESTADO NUTRICIONAL DOS 12 AOS 24 MESES DE IDADE

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 23 de outubro de 2019


Assinatura do aluno