

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

JOICY KARLA GRANGEIRO PEREIRA

**ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DE RESISTINA, PAI-1 E ADIPONECTINA E DO
PERFIL METABÓLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE
PESO E BAIXA ESTATURA LEVE**

João Pessoa
2021

JOICY KARLA GRANGEIRO PEREIRA

**ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DE RESISTINA, PAI-1 E ADIPONECTINA E DO
PERFIL METABÓLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM EXCESSO DE
PESO E BAIXA ESTATURA LEVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba em como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins

João Pessoa
2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

P436a Pereira, Joicy Karla Grangeiro.

Análise da concentração de resistina, PAI-1 e adiponectina e do perfil metabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso e baixa estatura leve / Joicy Karla Grangeiro Pereira. - João Pessoa, 2021.
70 f. : il.

Orientação: Vinícius José Baccin Martins.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Nutrição infantil. 2. Desnutrição. 3. Baixa estatura - Criança. 4. Subnutrição. 5. Sobrepeso. 6. Adipocinas.
I. Martins, Vinícius José Baccin. II. Título.

UFPB/BC

CDU 613.22(043)

JOICY KARLA GRANGEIRO PEREIRA

**ANÁLISE DA CONCENTRAÇÃO DE RESISTINA, PAI-1 E ADIPONECTINA E
DO PERFIL METABÓLICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
EXCESSO DE PESO E BAIXA ESTATURA LEVE**

Dissertação aprovada em: 19 / 03 / 2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins
(Departamento de Fisiologia e Patologia – UFPB)
Presidente da Banca Examinadora – Orientador



Profa. Dra. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves
(Departamento de Nutrição – UFPB)
Examinador Interno Titular



Profa. Dra. Temilce Simões de Assis Cantalice
(Departamento de Fisiologia e Patologia – UFPB)
Examinador Externo Titular

Profa. Dra. Jailane de Souza Aquino
(Departamento de Nutrição – UFPB)
Examinador Interno Suplente

Prof. Dra. Kettelin Aparecida Arbos
(Departamento de Tecnologia de Alimentos – UFPB)
Examinador Externo Suplente

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por mais esta conquista, por todas as pessoas que o Senhor colocou em meu caminho. Algumas delas me inspiram, me ajudam, me desafiaram e me encorajam a ser cada dia melhor.

A minha mãe Maria da Luz Grangeiro pelo constante apoio e empenho para a conclusão de mais esta etapa em minha vida, por acreditar no meu sonho e na minha capacidade de realizá-lo, mesmo quando eu desacreditei.

Ao meu pai José Pereira, aos meus irmãos Jeciara, Jackeline e Júnior, aos meus avós Tereza e Antônio, e aos meus tios Severino, Verônica, Maria José e Manoel, pelo apoio e pela força a mim dedicada.

Ao meu esposo Michel Andrade, pelo apoio, compreensão, paciência, estímulo, por me fazer sonhar, crescer, querer mudar, por acreditar em mim, quando eu achei difícil acreditar em mim mesma, por estar ao meu lado em todos os momentos.

Aos meus filhos José Álvaro, que me acompanhou ainda na barriga desde a prova de seleção, as reuniões com o orientador, até a finalização do mestrado e Augusto que em breve vai nascer, mas já vem acompanhando minha rotina de estudo.

A Rúbia Cartaxo por toda ajuda, compreensão e paciência na coleta, análise de dados, escrita do projeto e dissertação.

Ao meu orientador, Vinícius Baccin, por acreditar na minha capacidade, pela paciência e amizade, pelo tempo a mim dedicado na confecção desse trabalho, por me mostrar o quão difícil pode ser a docência, mas que também é muito gratificante e principalmente por toda compreensão comigo nestes dois anos de mestrado, com duas gestações difíceis.

Agradeço à Secretaria de Educação do município de João Pessoa- PB, a direção das escolas, aos pais e/ou responsáveis e às crianças e adolescentes que autorizaram e aceitaram participar da pesquisa, pois sem eles o estudo não teria sido realizado.

Agradeço à CAPES e à FAPESP pelo apoio financeiro.

Agradeço à professora Ana Lydia Sawaya que tornou possível a execução desta dissertação.

Às professoras Maria da Conceição Rodrigues, Temilce Simões, Jailane Aquino, Kettelin Arbos, por aceitarem participar da banca examinadora do meu trabalho.

Agradeço aos secretários e coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, que de forma tão gentil e prestativa me ajudaram sempre que eu procurei.

Aos demais professores e colegas do Mestrado, que estiveram presentes nesta longa trajetória e a todos que, de maneira direta e indireta, contribuíram para a realização deste estudo.

A todos vocês o meu muito obrigada!

RESUMO

A coexistência de baixa estatura associada ao excesso de peso é denominada dupla carga de desnutrição. No mundo, mais de 150 milhões de crianças apresentam baixa estatura e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, excesso de peso. Diversas alterações nos padrões alimentares e na atividade física contribuíram para estas mudanças e ocorreram de forma mais rápida nos países em desenvolvimento. O excesso de gordura está associado às alterações das concentrações de adipocinas como leptina, resistina, PAI-1 e adiponectina. O objetivo foi analisar as concentrações de resistina, PAI-1, adiponectina e do perfil metabólico de crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso. Foi realizada avaliação nutricional de 2.967 crianças e adolescentes de ambos os sexos de 7 a 16 anos, de 09 escolas públicas do município de João Pessoa/ PB. Estas foram alocadas em dois grupos de acordo com os seguintes critérios antropométricos de inclusão: 1) Grupo excesso de peso ($n=23$), estatura para idade $> 0,0$ e $< 2,0$ escore Z e índice de massa corporal para idade (IMC/I) $> 1,0$ escore Z; 2) Grupo dupla carga de desnutrição ($n= 22$), estatura para idade $\leq -1,0$ escore Z e IMC/I $> 1,0$ escore Z. Para verificação do estado nutricional foram coletados peso, altura, sexo, data de nascimento, circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ), razão cintura quadril (RCQ) e razão cintura estatura (RCE) das crianças e adolescentes. Glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações foram analisados através do método colorimétrico enzimático e insulina e leptina através do método de quimioluminescência, resistina, PAI-1 e adiponectina por meio de kits Multiplex. A sensibilidade à insulina foi avaliada por meio do *Homeostasis model assessment* (HOMA-IR). Na avaliação antropométrica, 2,26% ($n=67$) apresentaram baixa estatura para idade e 97,74% ($n=2.900$) estatura adequada para idade. Com relação ao IMC/I, 7,75% ($n=230$) apresentaram baixo peso, 62,82% ($n=1.864$) peso adequado, 16,38% ($n= 486$) sobrepeso e 13,05% ($n=387$) obesidade. A concentração de LDL (*Low Density Lipoproteins*) nas meninas do grupo excesso peso foi $70,27 \pm 14,97$ mg / dl, valor significativamente maior que o grupo dupla carga $49,03 \pm 19,11$ mg / dl, $p= 0,009$, enquanto a concentração de glicose foi maior neste último $4,50 \pm 4,27-4,83$ mmol/l e $5,27 \pm 5,05-5,49$ mmol/l, $p= 0,025$. Os meninos do grupo dupla carga apresentaram concentração de resistina significativamente maior comparado ao grupo excesso de peso $20,48 \pm 17,80-31,21$ ng/ml e $13,54 \pm 8,80-18,19$ ng/ml, $p= 0,027$. As meninas apresentaram uma correlação positiva entre a adiponectina e RCQ (0,423, $p<0,05$). Os meninos apresentaram uma correlação negativa entre a adiponectina e a insulina (0,414, $p<0,05$) e o ICM (-0,458, $p<0,05$) e PAI-1 apresentou correlação positiva com a resistina (0,437, $p<0,05$), CC (0,464, $p<0,05$) e LDL (0,446, $p<0,05$). O aumento da concentração de resistina em meninos e da glicose em meninas com dupla carga de desnutrição indicam que a baixa estatura associada ao excesso de peso pode apresentar alterações adicionais nas adipocinas em relação ao excesso de peso.

Palavras-chave: Adipocinas. Desnutrição. Baixa estatura. Subnutrição. Sobrepeso. Obesidade.

ABSTRACT

The coexistence of stunting associated with weight excess is called a double burden of malnutrition. In the world more than 150 million children are stunting and over 340 million children and adolescents are weight excess or obese. Changes several in dietary patterns and physical activity contributed to these changes and occurred more rapidly in developing countries. Excess fat is associated with changes in adipokines concentrations, such as leptin, resistin, PAI-1 and adiponectin. The objective was to analyze the concentrations of resistin, PAI-1, adiponectin and the metabolic profile of children and adolescents with short stature and excess weight. A nutritional assessment was carried out of 2,967 children and adolescents of both sexes 7 to 16 years from 09 public schools in the city of João Pessoa/PB. These were allocated into two groups according to the following anthropometric inclusion criteria: 1) Weight excess group (n=23), height-for-age > 0.0 and <2.0 Z score and body mass index-for-age (BMI/I) > 1.0 score Z; 2) Double burden of malnutrition group (n=22), height-for-age ≤ -1.0 Z score and BMI/I > 1.0 Z score. To check the nutritional status, weight, height, sex, date of birth, waist circumference (WC) and hip (CQ), waist-to-hip ratio (WHR) and waist-to-height ratio (WHR) of children and adolescents were collected. Glucose, triglycerides, total cholesterol and fractions were analyzed using the enzymatic colorimetric method and insulin and leptin using the chemiluminescence method, resistin, PAI-1 and adiponectin through of Multiplex kits. Insulin sensitivity was assessed using Homeostasis model assessment (HOMA-IR). In the anthropometric assessment, 2.26% (n = 67) were short for age and 97.74% (n = 2,900) adequate stature for age. Regarding BMI / I, 7.75% (n = 230) were underweight, 62.82% (n = 1,864) adequate weight, 16.38% (n = 486) overweight and 13.05% (n = 387) obesity. The LDL (Low Density Lipoproteins) concentration in girls of the overweight group was $70,27 \pm 14,97$ mg / dl, significantly higher value than the double burden group $49,03 \pm 19,11$ mg / dl, $p= 0,009$, while the glucose concentration was higher in the latter $4,50 \pm 4,27$ - $4,83$ mmol/l and $5,27 \pm 5,05$ - $5,49$ mmol/l, $p= 0,025$. The boys in the double burden group had significantly higher resistin levels compared to the overweight group $20,48 \pm 17,80$ - $31,21$ ng/ml e $13,54 \pm 8,80$ - $18,19$ ng/ml, $p= 0,027$. The girls showed a positive correlation between adiponectin and WHR (0.423, $p < 0.05$). While boys showed a negative correlation between adiponectin and insulin (0.414, $p < 0.05$) and MLI (-0.458, $p < 0.05$) and PAI-1 showed a positive correlation with resistin (0.437, $p < 0.05$), WC (0.464, $p < 0.05$) and LDL (0.446, $p < 0.05$). The increase in the concentration of resistin in boys and glucose in girls with a double burden of malnutrition indicate that short stature associated with excess weight may show changes additional in adipokines in relation to excess weight.

Keywords: Adipokines. Malnutrition. Stunting. Undernutrition. Overweight. Obesity

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

Figura 1: Índice de massa corporal global em homens e mulheres.....	18
Figura 2: Evolução da prevalência de obesidade.....	17
Figura 3: Funções fisiológicas das adipocinas.....	22
Figura 4: Fluxograma das etapas da pesquisa.....	27

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Avaliação antropométrica dos participantes separados por sexo	32
Tabela 2. Avaliação antropométrica dos participantes separados por escola e sexo n (%).....	33

TABELAS DO ARTIGO

Table 1. Anthropometric data of the studied groups according gender.....	48
Table 2. Biochemical and adipokine profiles of the participants.....	49
Table 3. Correlation of hormonal, anthropometric and metabolic variables.....	50

LISTA DE SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CC	Circunferência da Cintura
CQ	Circunferência do Quadril
GH	Hormônio do Crescimento
FGF21	Fator de crescimento de fibroblastos 21
HOMA-IR	Avaliação do modelo de homeostase- resistência à insulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IMC/I	Índice de Massa Corporal para Idade
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do Ativador do Plasminogênio (Tipo 1)
RCE	Razão Cintura Estatura
RCQ	Razão Cintura Quadril
RLA	Razão Leptina/Adiponectina
TNF- α	Fator de necrose tumoral Alfa
TGF β	Fator transformador de crescimento Beta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL.....	15
2.1.1 Baixa estatura e suas consequências em longo prazo.....	19
2.1.2 Baixa estatura e obesidade - dupla carga de desnutrição.....	20
2.2 ADIPOCINAS.....	21
2.2.1 Resistina	22
2.2.2 PAI -1 (Inibidor do ativador de plasminogênio-1)	24
2.2.3 Adiponectina	24
3 ABORDAGEM METODOLÓGICA.....	26
3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	26
3.2 QUESTÕES ÉTICAS	26
3.3 PROTOCOLO.....	28
3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	28
3.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	29
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	30
4 RESULTADOS	31
REFERÊNCIAS.....	34
APÊNDICES.....	44
APÊNDICE A - ADIPOKINES AND METABOLIC PROFILE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DOUBLE BURDEN OF MALNUTRITION.....	45
APÊNDICE B – AUTORIZAÇÃO DA SECRETARIA DE EDUCAÇÃO.....	58
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	60
APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO.....	63
APÊNDICE E - ANAMNESE DA CRIANÇA/ ADOLESCENTE.....	65
APÊNDICE F - QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO.....	66
ANEXO.....	67
ANEXO A – ARTIGO PUBLICADO COM DADOS DO PROJETO.....	68
ANEXO B – CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO PARA APRECIÇÃO ÉTICA – CAAE.....	69

1. INTRODUÇÃO

A baixa estatura além de ser considerada um indicador da subnutrição crônica tem sido também considerada como um importante parâmetro para avaliar a qualidade de vida e o perfil socioeconômico em uma população. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a baixa estatura em crianças e adolescentes é classificada quando a estatura para idade apresenta valor menor que dois desvios-padrão comparado com a curva de referência para idade e sexo. Já em adultos, é considerada baixa estatura quando apresentam uma estatura inferior a 152,4 cm para o sexo feminino e 164,5 cm para o sexo masculino. Esses dados correspondem ao percentil 5 da relação estatura para idade da população mundial aos 19 anos (OMS, 2007).

Dados epidemiológicos mundiais mostram que mais de 150 milhões de crianças tem baixa estatura (POPKIN; CORVALAN; GRUMMER-STRAWN, 2019), que uma a cada quatro crianças na faixa etária de até 5 anos, apresentam baixa estatura, equivalendo a uma prevalência de 22,9% (UNICEF, 2017). No Brasil essa prevalência nesta mesma faixa de idade é de 8,95%, sendo as maiores prevalências na região norte (13,06%) e nordeste (9,33%) (SISVAN, 2017).

A baixa estatura nutricional está associada com alterações metabólicas e endócrinas que são importantes para a manutenção da vida, mas em longo prazo está associada com o desenvolvimento de doenças não transmissíveis como diabetes, hipertensão e obesidade. Estudos em diferentes populações mostram a relação da baixa estatura com a alteração do perfil lipídico não só em crianças, mas também em adultos (ALVES *et al.*, 2014; FLORENCIO *et al.*, 2007; VEIGA *et al.*, 2010). A prevalência de baixa estatura para idade costuma ser maior na parcela mais pobre da população mundial, onde apresentam prevalências de crianças com baixa estatura maiores do que nas crianças dos lugares mais ricos (SAWAYA, 2006). Em países em desenvolvimento, aproximadamente 178 milhões de crianças menores de cinco anos tem baixa estatura (BLACK *et al.*, 2008).

A coexistência de subnutrição juntamente com sobrepeso e obesidade no mesmo indivíduo, quando este apresenta as duas condições como baixa estatura e excesso de peso, ou família, como a mãe obesa e filho subnutrido tem sido observada nos países em desenvolvimento e é chamada de dupla carga de desnutrição (OMS, 2018). Muitos países enfrentam esta condição, embora seja um fenômeno mais comum em países onde as taxas de retardo de crescimento são altas (RACHMI *et al.*, 2016).

A obesidade é um dos maiores desafios da saúde pública atualmente. É uma doença de caráter multifatorial complexa, incluindo fatores ambientais, como falta de atividade física e alimentação inadequada, fatores genéticos, intrauterinos, baixo peso ao nascer, variação de peso

e tipo de aleitamento recebido pela criança na fase inicial da vida (ABESO, 2016; BLACK *et al.*, 2008; LAWLOR *et al.*, 2010). Define-se como excesso de peso e obesidade o armazenamento anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde (WHO, 2017). O aumento do índice de massa corporal (IMC) durante a infância tem grandes consequências em longo prazo, como a hiperlipidemia, resistência à insulina, hipertensão e doença cardiovascular na fase adulta (BUTTE; NGUYEN, 2010). Estima-se que existem atualmente no mundo mais de 2,28 bilhões de crianças e adultos com excesso de peso (POPKIN; CORVALAN; GRUMMER-STRAWN, 2019). No mundo, em 2016, 41 milhões de crianças menores de 5 anos e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes com idade entre 5 e 19 anos tinham excesso de peso ou obesidade, sendo essa prevalência um pouco mais de 18% nesta faixa etária (WHO, 2017).

O tecido adiposo que, por muito tempo era conhecido praticamente por suas funções de amortecimento e armazenamento de gordura, tem sido apresentado desde a década de 1990 como um órgão multifuncional, produtor e secretor de várias moléculas bioativas nomeadas de adipocinas (BOOTH *et al.*, 2015; DELZENNE; CANI, 2011; WOOD *et al.*, 2009).

As adipocinas podem ser classificadas em grupos de acordo com a função que exercem. As adipocinas relacionadas com a homeostase energética são leptina, resistina, fator adiposo induzido pelo jejum, visfatina e adiponectina; as proteínas de fase aguda são haptoglobina, metalotioneína e amiloide A sérico; as citocinas são fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1- beta (IL-1- β), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10); os fatores hemostáticos e hemodinâmicos são o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e angiotensinogênio (JAMALUDDIN *et al.*, 2012; TRAYHURN; WOOD, 2004).

A quantidade excessiva de gordura está associada ao aumento da expressão de adipocinas pró-inflamatórias e à redução de adipocinas com propriedades anti-inflamatórias, como a adiponectina. No entanto, quando o excesso de peso corporal é eliminado, ocorre uma elevação da expressão nas adipocinas anti-inflamatórias, uma redução das pró-inflamatórias e uma melhor resposta à resistência à insulina (SIPPELA *et al.*, 2014). Portanto, a obesidade é uma doença crônica que está relacionada com um estado de inflamação subclínica, podendo ocasionar vários problemas de saúde como aterosclerose, complicações cardiovasculares e diabetes *mellitus* do tipo II (DELZENNE; CANI, 2011; WOOD *et al.*, 2009).

O PAI-1 pode ter aumento de sua concentração por fatores pró-inflamatórios e pró-oxidantes, além de insulina, angiotensina II, glicocorticoides, TNF- α , fator de crescimento transformador beta (TGF- β) quando estes estão elevados, ou seja, estas moléculas e hormônios estimulam os adipócitos a aumentar as concentrações de PAI-1. O aumento da concentração de

PAI-1 está associado às condições vasculares trombóticas e infarto do miocárdio além de ser um fator de risco para doença arterial coronariana (SRIKANTHAN *et al.*, 2016). Em obesos, estudos tem demonstrado uma forte correlação entre elevadas concentrações de PAI-1 e algumas condições relacionadas à síndrome metabólica como altas concentrações de LDL-colesterol, hipertrigliceridemia de jejum, hiperinsulinemia, hiperglicemia, além de aumentar a hipercoagulação (YILDIZ *et al.*, 2014).

A resistina é um hormônio peptídico secretado pelos adipócitos e macrófagos no tecido adiposo e no fígado e têm sido associados à obesidade e suas alterações, assim como a resistência à insulina (DEGAWA-YAMAUCHI *et al.*, 2003; LEE; KIM, 2012; STEPPAN; LAZAR, 2004; SZALOWSKA *et al.*, 2009). A resistina tende a diminuir a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e manifestar atividade pró-inflamatória (MCTERNAN; KUSMINSKI; KUMAR, 2006). Makni *et al.* (2013), mostraram que crianças com síndrome metabólica apresentavam maiores níveis de resistina. Em estudos realizados por Ortega *et al.* (2013) foi observado uma positiva associação, especialmente em meninas, entre as concentrações de resistina e o percentual de gordura corporal.

Em síntese, existem mudanças nas concentrações de leptina, adiponectina, PAI-1 e resistina desencadeadas pelo excesso de peso, que impactam o metabolismo da insulina e glicose. Em adição, crianças com baixa estatura tem alterações fisiológicas que favorecem o ganho de gordura corporal e desenvolvimento de obesidade, o que tem contribuído para o aumento de prevalência de dupla carga de desnutrição. A interação de leptina e adiponectina, que estão associados a quantidade de gordura corporal, diretamente e indiretamente, respectivamente, bem como resistina e PAI-1 associados à resistência à insulina, tornam estas moléculas importantes biomarcadores do excesso de peso, e, uma vez que não há descrição na literatura sobre o perfil sérico destas adipocinas em crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso nós hipotetizamos que a dupla carga de desnutrição apresenta um perfil de adipocinas deletério em relação ao excesso de peso.

Esse estudo tem como objetivo geral analisar as concentrações de resistina, PAI-1, adiponectina e perfil metabólico de crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso com crianças e adolescentes com excesso de peso sem baixa estatura. Os objetivos específicos foram comparar a concentração de adiponectina, PAI-1 e resistina em crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso com crianças com excesso de peso sem baixa estatura em relação ao sexo; correlacionar insulina, glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações com adiponectina, PAI-1 e resistina; correlacionar o Índice de Massa Corporal para Idade, estatura para idade e os níveis de adiponectina, PAI-1 e resistina.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL

Nas últimas décadas ocorreu a evolução de diversos fatores demográficos, de saúde e nutricionais. Essas mudanças históricas importantes são conhecidas como transição e podem ser demográficas, epidemiológicas e nutricionais. A transição demográfica pode ser definida como uma forte mudança na estrutura da pirâmide etária populacional, resultando da queda das taxas de mortalidade, natalidade, fecundidade e aumento da expectativa de vida. A transição epidemiológica é caracterizada por mudanças no perfil das causas de morte pois houve uma diminuição nas mortes por doenças infectocontagiosas e um aumento por doenças crônicas, sendo estas mudanças associada a transição nutricional. Isto é, mudanças de altas taxas de doenças infecciosas decorrentes da fome, desnutrição e saneamento básico precário por uma alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como a obesidade (DUARTE; BARRETO, 2012).

A transição nutricional por sua vez, pode ser definida através de uma perspectiva histórica ampla, com destaque nos determinantes, relatos, magnitude, compreensão do ritmo e resultados das grandes mudanças nos alimentos e bebidas consumidos. Houve aumento na ingestão de óleos vegetais, alimentos de origem animal, açúcares e carboidratos e redução no consumo de legumes, verduras e frutas juntamente com a redução da atividade física, desde a execução do trabalho bem como em relação ao lazer. Em todo mundo a atividade física tem diminuído rapidamente, principalmente nos países de baixa renda. O Brasil tem vivenciado um rápido crescimento econômico e apresenta uma das maiores taxas de redução da atividade física e maior aumento do sedentarismo. Esse declínio, foi em parte impulsionado pelas reduções nos movimentos no trabalho e em casa, tendo em vista a migração dos Brasileiros das atividades agrícolas para os setores de manufatura, utilizando mais máquinas e tecnologias que economizam mão de obra e maiores esforços físicos, como tecnologias domésticas e veículos (POPKIN, 2015).

Fatores macroeconômicos e tecnológicos contribuíram para essas mudanças não só nos padrões de dietas, mas também na atividade/inatividade do mundo. A tecnologia num sentido mais amplo, como equipamentos de economia de trabalho (por exemplo: linha de montagem mecanizadas, ceifeiras, robótica), em casa (micro-ondas, batedeiras), opções de transporte (trens, motores a gás) e dispositivos de lazer que promovem um comportamento sedentário

(televisão, rádio, celular, computador), sistemas de produção, processamento e comercialização de alimentos (POPKIN, 2015).

Neste sentido muitos fatores contribuíram para a transição nutricional como a entrada da mulher no mercado de trabalho e o rápido crescimento dos produtos “práticos” ultraprocessados que contribuem para o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades associadas, tendo em vista seu alto teor de açúcar, sal, gordura, conservantes, corantes e muitas outras substâncias que, em excesso, são muito prejudiciais à saúde (SOUZA, 2010). Estes alimentos apresentam-se economicamente acessíveis, são considerados obesogênicos, altamente palatáveis, e assim tornando-os consumíveis rotineiramente (MONTEIRO *et al.*, 2013).

Mesmo a transição nutricional sendo observada de forma global, é perceptível que as mudanças nos padrões alimentares e na atividade física ocorreram mais rapidamente nos países de baixa renda comparado aos países de alta renda. É importante distinguir sobre as consequências dessas mudanças no estado nutricional, principalmente nos países em desenvolvimento, tendo em vista que muitos deles enfrentam subnutrição e um aumento de obesidade, ou seja, uma “dupla carga” de desnutrição (MBOGORI *et al.*, 2020).

Nas últimas décadas os brasileiros têm vivenciado grandes mudanças sociais que causaram transformações em seus padrões de consumo alimentar e de saúde. Essas mudanças resultaram na diminuição da pobreza e exclusão social, apesar de ainda existir em média 16 milhões de brasileiros que vivem em condições de extrema pobreza. Com a diminuição da fome e da subnutrição houve também um aumento significativo da obesidade, indicando assim novos problemas associados à nutrição e alimentação (BRASIL, 2013).

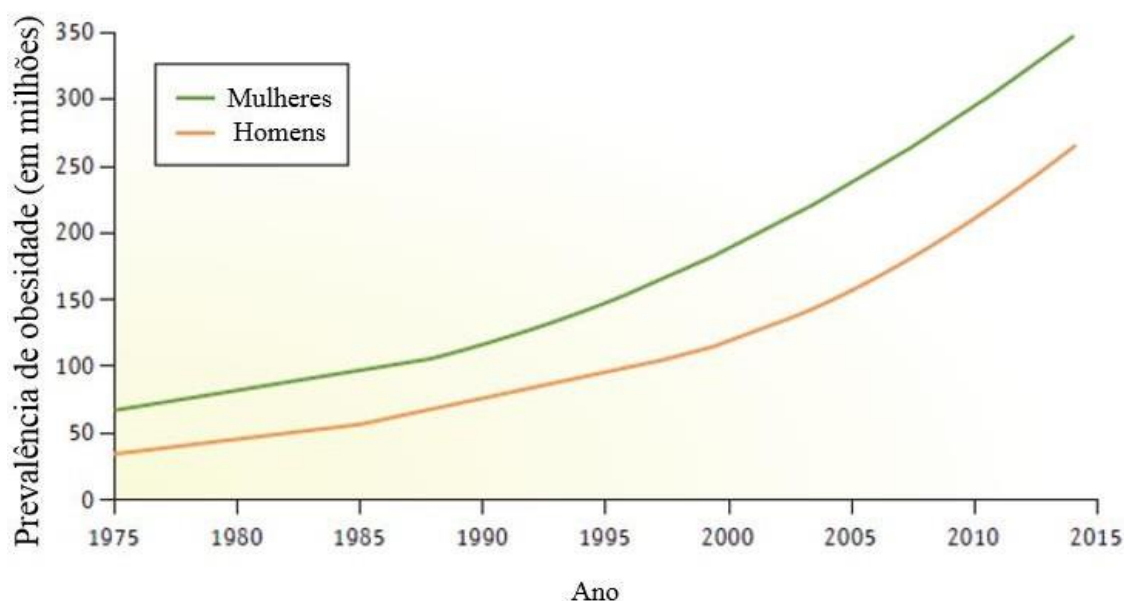
A exposição a dupla carga de desnutrição no decorrer da vida aumenta as chances de desenvolver doenças não transmissíveis, impondo assim uma carga metabólica bastante alta sobre uma capacidade de homeostase praticamente esgotada. A obesidade na vida adulta tem altos custos de saúde para os indivíduos que foram subnutridos anteriormente. Nas mulheres, essa exposição da dupla carga de desnutrição ao longo da vida aumenta muito as complicações no parto (WELLS *et al.*, 2019).

Apesar de todo esforço realizado para retardar o aumento da obesidade ao longo das décadas, atualmente, 39% da população mundial tem sobrepeso ou obesidade. Segundo dados da OMS, em 2014, mais de 2,1 bilhões de adultos apresentam sobrepeso ou obesidade, sendo 1,5 bilhão com sobrepeso e 640 milhões obesos (WHO, 2015). A figura 1, apresenta a prevalência por sexo entre as diferentes populações em 2014. Quinze por cento das mulheres adultas e 10,8% dos homens adultos apresentaram obesidade, indicando que o sobrepeso é mais

prevalente no sexo masculino e que as mulheres têm mais risco de obesidade (NCD-RISK, 2016; NG *et al.*, 2014; LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016). O número de adultos com sobrepeso ou obesidade, em muitos países e regiões, é bem maior que os adultos com peso adequado (BHUPATHIRAJU; HU, 2016; GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.*, 2017).

A média global de IMC/I entre 1980 e 2008 aumentou 0,4 kg em homens e 0,5 kg em mulheres (Figura 2). O percentual de adultos com um IMC de ≥ 25 kg/m² teve um aumento, entre 1980 e 2013, de 28,8% para 36,9% para homens e de 29,8% para 38% nas mulheres (NG *et al.*, 2014). Estima-se que em 2030, o percentual da população mundial terá um IMC igual ou superior a 25 kg/m² será de 57,8% (3,3 bilhões de pessoas) da população adulta (FINKELSTEIN *et al.*, 2012; KELLY *et al.*, 2008). A prevalência mundial de obesidade em crianças e adolescentes (2–19 anos de idade), entre 2013-2014, foi de 110 milhões, esse número dobrou desde 1980 (NG *et al.*, 2014; GONZÁLEZ-MUNIESA *et al.* 2017).

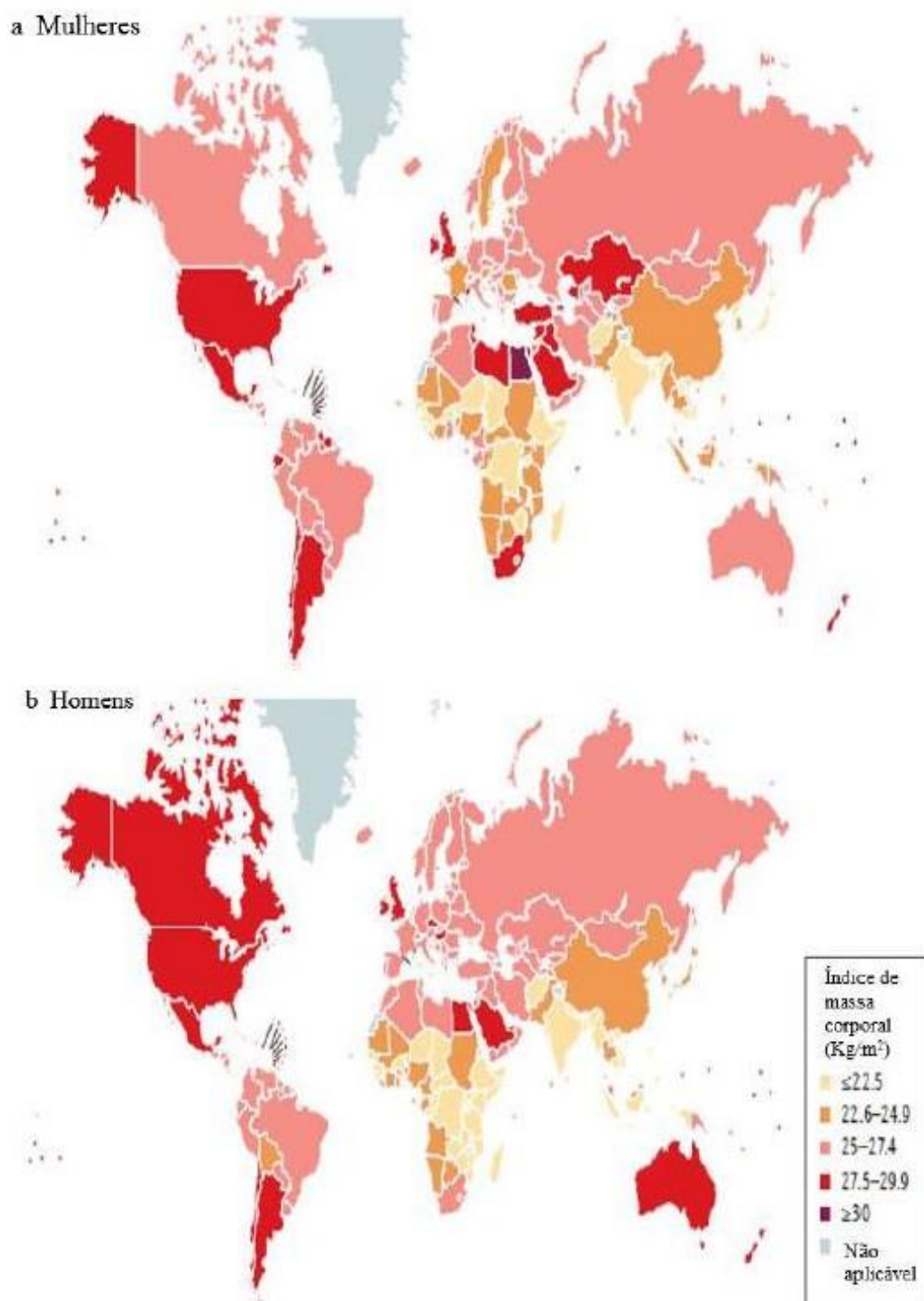
Figura 2: Evolução da prevalência de obesidade



Fonte: Adaptado de González-Muniesa *et al.* (2017)

Desde 1975, a prevalência global de obesidade quase triplicou. A prevalência de obesidade é maior em mulheres do que em homens. Figura obtida da análise de regressão suavizada com base nos dados fornecidos (NCD-RISK, 2016; NG *et al.*, 2014; FINUCANE *et al.*, 2011).

Figura 1: Índice de massa corporal global em homens e mulheres



Fonte: Adaptado de González-Muniesa *et al.* (2017)

Índice de massa corporal global padronizado por idade para mulheres (parte a) e homens (parte b). Dados de 2014 obtidos na OMS (2015).

2.1.1 Baixa estatura e suas consequências em longo prazo

A OMS define desnutrição como uma situação nutricional que pode estar associada não só a deficiência de nutrientes, mas também ao excesso ou desequilíbrio na ingestão de energia ou nutrientes. Assim, desnutrição refere-se tanto à subnutrição como ao excesso de peso/obesidade (WHO, 2016).

A subnutrição é consequência de um desequilíbrio celular entre oferta de nutrientes e energia, e a demanda necessária do corpo para assegurar crescimento, manutenção e funções específicas como combater a infecção. Ela prejudica o crescimento de órgãos e tecidos e quando ocorre de forma crônica na infância leva à baixa estatura e de forma aguda leva ao baixo peso (CEDERHOLM *et al.*, 2015; GROVER; EE, 2009).

A etiologia da baixa estatura é desencadeada por vários fatores, como a baixa estatura variante normal, que consiste em uma baixa estatura familiar e atraso constitucional de crescimento e puberdade; e causas patológicas, que podem ser divididas em doenças metabólicas, crônicas, endócrinas, displasia esquelética, síndromes clinicamente definidas e outras. No entanto, se forem excluídas essas causas e não for identificado outro distúrbio, faz-se necessário realizar um diagnóstico para identificar uma possível baixa estatura idiopática (SAENGKAEW *et al.*, 2017). Outro fator associado a baixa estatura é baixa renda per capita (HAWKES *et al.*, 2020).

Estudos mostram que a subnutrição no início da vida ocasiona uma diminuição da taxa metabólica de repouso e pós-prandial, um maior acúmulo de gordura na região abdominal, diminuição da oxidação lipídica, resistência insulínica e hipertensão (MARTINS *et al.*, 2011). Tem-se observado nas crianças uma elevada frequência de dislipidemia correlacionada ao excesso de peso e obesidade, no entanto são poucas as pesquisas com perfil bioquímico de subnutridos durante a infância (HALPERN *et al.*, 2010).

Na baixa estatura, as consequências a longo prazo têm sido principalmente atribuídas ao cortisol, pois sua concentração se eleva na subnutrição. O aumento das concentrações de cortisol estimula a gliconeogênese e desta forma a manutenção da concentração de glicose, porém gera uma resistência hepática e diminuição da concentração de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF) e assim desencadeia a baixa estatura. Ademais, essas alterações hormonais, em curto prazo é considerada um mecanismo de sobrevivência que ocasiona um redirecionamento de fluxo de energia corporal, consequentemente, um favorecimento de alguns tecidos mais importantes, como o fígado e o sistema nervoso, ocasionando um prejuízo da massa magra e do tecido adiposo (MARTINS *et al.*, 2011).

2.1.2 Baixa estatura e obesidade - dupla carga de desnutrição

A pobreza e a insegurança alimentar sempre foram associadas a subnutrição, já a riqueza, fartura alimentar e sedentarismo à obesidade. Isso está associado a coexistência dessas duas formas de desnutrição, tanto em comunidades, famílias e indivíduos, caracterizando a dupla carga de desnutrição (WELLS *et al.*, 2019).

O crescimento da obesidade em vários países, tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento, não pode excluir a preocupação com os agravos nutricionais, como a baixa estatura para idade e o baixo peso, tendo em vista que ainda ocorre em muitas regiões no Brasil e no mundo (BENÍCIO *et al.*, 2013; LIMA *et al.*, 2015).

A relação entre subnutrição e excesso de peso/obesidade vai além da coexistência. A epidemiologia e evidências nos mostram que a subnutrição no início da vida (ainda no útero) pode ocasionar sobrepeso e doenças não transmissíveis, como doenças cardiovasculares e diabetes, na vida adulta. Nas mães, o excesso de peso/obesidade também está associado ao excesso de peso/obesidade dos filhos. Sendo esses alguns exemplos de mecanismos biológicos que, em conjunto com influências ambientais e sociais, são cada vez mais considerados como importantes fatores da subnutrição no decorrer da vida (OMS, 2018). Diversos estudos, com crianças subnutridas, têm mostrado alteração da função do eixo hormônio do crescimento-IGF, além do aumento da concentração de GH e a diminuição das concentrações plasmática de IGF-1. Isto pode ser ocasionado pela resistência ao GH estimulado pela subnutrição no fígado, reduzindo assim a síntese de IGF-1 e por consequência a elevação do GH no plasma, tendo em vista que o IGF-1 age no sistema nervoso central com o intuito de controlar a síntese de GH via feedback negativo (MARTINS *et al.*, 2011).

As causas da dupla carga de desnutrição estão associadas a transição nutricional, a transição demográfica e a transição epidemiológica. A dupla carga de desnutrição pode apresentar três níveis. Em nível de população ocorre quando há prevalência de subnutrição e excesso de peso na mesma comunidade, nação ou região. Em nível familiar, quando a mãe está com excesso de peso ou anêmica e uma criança ou avô está com baixo peso. Em nível individual, o indivíduo pode ter obesidade com deficiência de uma ou várias vitaminas e minerais. Isso pode acontecer ao longo da vida, por consequência de ambientes nutricionais que tiveram mudanças na situação econômica ou outras, como excesso de peso em um adulto que teve desnutrição crônica durante a infância (OMS, 2018; TZIOUMIS; ADAIR, 2014).

2.2 ADIPOCINAS

As adipocinas são proteínas bioativas que são secretadas e sintetizadas pelo tecido adiposo. Elas surgiram como moduladoras da resposta imune, inflamatória, regulam o apetite e a saciedade, secreção e sensibilidade de insulina, gasto de energia e distribuição de gordura em diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos. Dessa forma, alterações na secreção de adipocinas podem levar ao desenvolvimento de comorbidades inflamatórias, metabólicas e cardiovasculares decorrentes da obesidade (FASSHAUER; BLÜHER, 2015; CARRIÓN *et al.*, 2019). As concentrações de diversas adipocinas aumentam na obesidade e esta condição está associada a várias doenças como hipertensão, ao prejuízo da fibrinólise e à resistência à insulina (Figura 3) (BOOTH *et al.*, 2015).

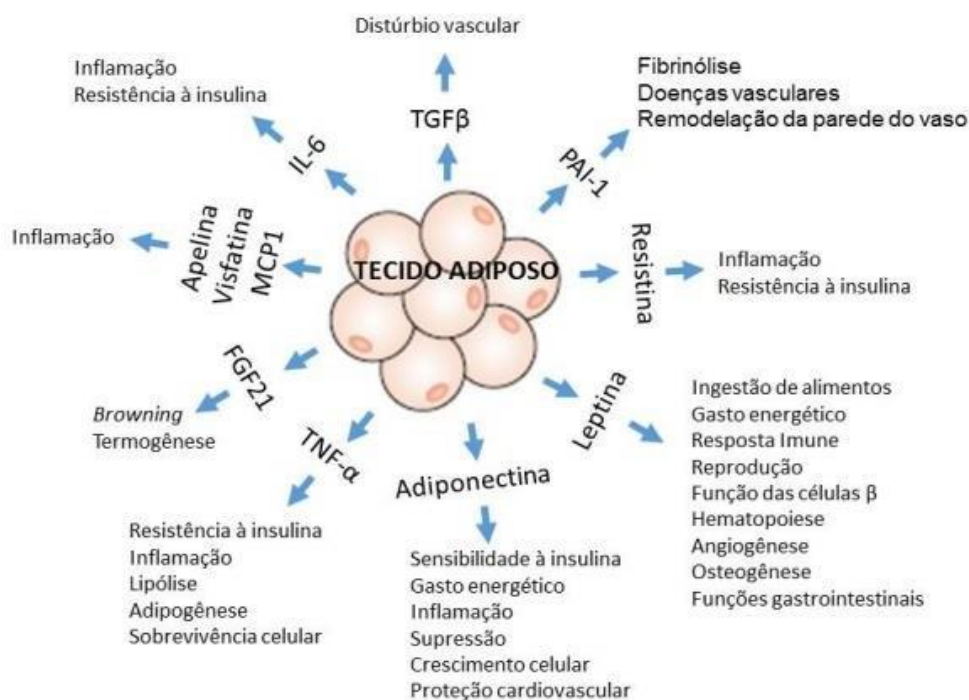
O excesso de tecido adiposo pode ocasionar alterações metabólicas em pessoas consideradas saudáveis de acordo com o peso e essas alterações podem levar esses indivíduos a desenvolver doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e inflamação (CHOI *et al.*, 2013; FOX *et al.*, 2007; PRIMEAU *et al.*, 2011).

Ainda que cerca de 10 a 40% da população que apresenta obesidade esteja metabolicamente saudável, esses indivíduos ainda têm maior chance de desenvolver aterosclerose subclínica e clínica, do que indivíduos eutróficos e metabolicamente saudáveis (CALEYACHETTY *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2017). Enquanto que, de 5 a 8% das pessoas que apresentam o peso adequado é metabolicamente obesa. Isso pode ser explicado pelo fato que a disfunção de tecido adiposo pode apresentar-se também na ausência de obesidade (CHOI *et al.*, 2013; PRIMEAU *et al.*, 2011). Em crianças, a obesidade está relacionada com a alteração do perfil de adipocinas e uma elevação dos riscos de complicações metabólicas que tendem a aparecer cada vez mais cedo em idades iniciais da infância (OLZA *et al.*, 2012; OLZA *et al.*, 2014), além de que, quanto mais cedo ocorrer o aparecimento da obesidade na primeira infância, maior o risco de desenvolvimento cardiometabólicos e mortalidade prematura (REILLY; KELLY, 2011).

O tecido adiposo dependendo da sua especificidade e localização, pode ser classificado em tecido adiposo branco (TAB) ou tecido adiposo marrom (TAM) (LUO; LIU, 2016; OUCHI *et al.*, 2011). O TAM é responsável pela regulação da temperatura corporal, encontrado principalmente em fetos e recém-nascidos, estando bastante reduzidos em adultos (PROENÇA *et al.*, 2014). Por sua vez, o TAB apresenta função de reserva de energia (GAGGINI; SAPONARO; GASTALDELLI, 2015), podendo ser dividido com base na sua localização

anatômica em tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV) (CEDIKOVA *et al.*, 2016; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). Entre as substâncias secretadas pelo tecido adiposo branco (TAB), estão incluídas as adipocinas como resistina, PAI-1, adiponectina, leptina, visfatina, IL-6, IL-18, entre outras (LUO; LIU, 2016; OUCHI *et al.*, 2011), e elas podem influenciar na homeostase metabólica em algumas importantes funções como a sensibilidade insulínica, balanço energético, inflamação, apetite e angiogênese (GLEESON *et al.*, 2011; LUO; LIU, 2016; YOU *et al.*, 2013). O tecido adiposo visceral está mais associado com a produção de adipocinas e desenvolvimento de doenças comparado com o subcutâneo (GONZALES-MUNIESA *et al.*, 2017).

Figura 3: Funções fisiológicas das adipocinas.



Fonte: Adaptado de LUO; LIUL (2016)

As adipocinas atuam na função cardiovascular, regulação da insulina, inflamação, crescimento e comportamento celular, o que pode levar a distúrbios metabólicos induzidos pela obesidade. PAI – 1 - inibidor do ativador do plasminogênio (tipo 1); TNF- α - fator de necrose tumoral Alfa; FGF21 – Fator de crescimento de fibroblastos 21; MCP1 - proteína quimiotática de monócitos; IL-6 – Interleucina 6; TGF β - fator transformador de crescimento Beta.

2.2.1 Resistina

A resistina é descrita na literatura desde 2001, quando foi demonstrada uma relação entre essa adipocina e a resistência à insulina induzida pela obesidade. Ela é um importante

mediador expresso no tecido adiposo branco e sua secreção é estimulada não só pelos processos inflamatórios, mas também pela insulina, por meio do comprometimento da captação de glicose e da sinalização da insulina, à resistência à insulina (PORBÉN, 2010; ZHOU; RUI, 2013). Em ratos obesos, assim como em humanos obesos, foram encontradas concentrações elevadas de resistina, e a elevação dessa adipocina ocasiona o aumento da produção de endotélio vasoconstritor-1 e da quimiocina CCL2 (RAY; MAHATA, 2016; ZHANG *et al.*, 2017). Em estudos com animais, observou-se um aumento nas concentrações de resistina em animais obesos e diabéticos, e verificou-se que a obesidade induzida por dietas hiperlipídicas, bem como por mutações do gene da leptina também podem influenciar este aumento (HU; TAN; IRWIN, 2015).

A resistina humana é expressa em macrófagos, e a sua concentração circulante está associada mais à inflamação e menos à quantidade de gordura (HU; TAN; IRWIN, 2015). Estudos realizados nos últimos 10 anos encontraram que a resistina em ratos e humanos têm distintos padrões de expressão, e mesmo que a concentração de resistina circulante possam estar aumentados no diabetes, provavelmente em cada espécie esses aumentos ocorrem por mecanismos diferentes (CODOÑER-FRANCH; ALONSO-IGLESIAS, 2015; PARK; AHIMA, 2013; SCHWARTZ; LAZAR, 2011).

Em estudos realizados por Lopes *et al.* (2018), foi encontrada altas concentrações de resistina em adultos jovens obesos em comparação com indivíduos eutróficos. Pesquisas indicam uma ligação entre a liberação da resistina e a condição inflamatória, não somente por sua relação com as doenças (por exemplo, aterosclerose), mas também pela sua forte associação com as citocinas e proteínas que antecedem o desenvolvimento da doença vascular humana, tais como proteína C-reativa, IL-6 e ICAM-1 (GONDIM *et al.*, 2015; MONTAZERIFAR *et al.*, 2016).

A secreção da resistina está relacionada à resistência à insulina, observando-se um aumento da concentração dessa adipocina em ratos obesos e diabéticos. Pesquisas sugerem que a resistina pode ser um elo entre a sinalização metabólica e a inflamação, tendo em vista que a sua expressão é estimulada por citocinas pró-inflamatórias, além de ser capaz de induzir no tecido adiposo e nas células mononucleares do sangue periférico a expressão dessas citocinas (HU; TAN; IRWIN, 2015). As altas concentrações de resistina estão associadas a outras patologias além de diabetes, como câncer e as cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e arteriosclerose (DALAMAGA, 2014; DING *et al.*, 2011; LEE; KIM, 2012; SCHWARTZ; LAZAR, 2011).

2.2.2 PAI -1 (Inibidor do ativador de plasminogênio-1)

O Inibidor do Ativador de Plasminogênio – 1 (PAI-1) é uma proteína anti-fibrinolítica, que é produzida tanto no fígado quanto no tecido adiposo, sendo esse último sua principal fonte na obesidade (YILDIZ *et al.*, 2014). Ele faz parte de quatro inibidores da peptidase da serina, que modula o remodelamento da matriz extracelular e a fibrinólise, sendo o principal inibidor do sistema de ativação do plasminogênio; isto é, o plasminogênio (uma pró-enzima inativa) pode ser convertido em plasmina (sua forma ativa) através da ação dos ativadores fisiológicos do plasminogênio. O PAI -1 age se ligando e desativando os ativadores de plasminogênios teciduais, além de promover ruptura de placas aterogênicas instáveis e a formação de trombos, tendo em vista que ele pode alterar o balanço entre fibrinólise e fibrinogênese (ASO, 2007; BINDER *et al.*, 2002; YILDIZ *et al.*, 2014).

A enzima principal que quebra a fibrina em produtos solúveis é a plasmina. O PAI-1, em condições fisiológicas, é disponibilizado na circulação sanguínea e no meio extracelular por algumas células como macrófagos, adipócitos, hepatócitos, monócitos, plaquetas, células do baço e células musculares lisas, sendo todas estas células as fontes principais de PAI -1 (HA; OH; LEE, 2009; MA; PAEK; OH, 2009). Já em condições patológicas as fontes são células inflamatórias e tumorais (PLACENCIO; DECLERCK, 2015).

A elevação da concentração de PAI-1 no plasma está sendo fortemente relacionada com fatores de riscos para a saúde como síndrome metabólica, obesidade, intolerância à glicose, resistência à insulina e hipertensão (BOUCHARD *et al.*, 2010; HA; OH; LEE, 2009; NARAN; CHETTY; CROWTHER, 2008). A expressão do PAI-1 pode ser regulada pelas variações genéticas, metabólicas, de IMC, inflamação, fatores ambientais (como estresse), idade e estilo de vida (OISHI *et al.*, 2010).

O tecido adiposo visceral além de secretar mais citocinas pró-inflamatórias produz 5 vezes mais PAI-1 em obesos comparado com o tecido adiposo subcutâneo (CHEN *et al.*, 2017), pois os componentes principais de produção do PAI-1 encontram-se no tecido adiposo visceral (LIN *et al.*, 2018; SÁNDOR *et al.*, 2018).

2.2.3 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo (HUI *et al.*, 2012) e está associada com a melhora da sensibilidade à insulina (HERDER *et al.*, 2007). As concentrações de adiponectina sérica, em crianças e adolescentes, têm sido inversamente relacionados com

muitas medidas de adiposidade e a resistência à insulina (GOMEZ *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2016) estando suas concentrações diminuídas em indivíduos diabéticos ou com doença arterial coronariana. Assim, pode-se sugerir que baixas concentrações de adiponectina estão associadas a síndrome metabólica (ANDERSEN *et al.*, 2010; BUGGE *et al.*, 2012; FISMAN; TENENBAUM, 2014).

Entre as funções da adiponectina encontram-se um papel anti-aterogênese, sensibilização à insulina, aumento da oxidação lipídica e vasodilatação. Por isso, é esperado que esteja inversamente relacionada à síndrome metabólica, tendo em vista seu impacto em todos esses componentes. A adiponectina suprime quase todos os processos envolvidos na alteração vascular aterosclerótica: formação de células espumosas, inibição do LDL, expressão de moléculas de adesão em células endoteliais vasculares, adesão de monócitos a células endoteliais (via inibição do TNF- α), proliferação e migração de células musculares lisas vasculares (MATSUZAWA *et al.*, 2004).

A adiponectina age de forma positiva na regulação do metabolismo tanto dos ácidos graxos quanto da glicose, assim como no mecanismo do gasto energético e da fome (KUBOTA *et al.*, 2007; SHEHZAD *et al.*, 2012). Ela inibe a atividade do TNF-alfa e é inibida por este fator, tem capacidade de inibir outras citocinas pró-inflamatórias e elevar a concentração de citocinas anti-inflamatórias. Com isso, pode-se dizer que age como um eficaz anti-inflamatório tecidual (POLYZOS *et al.*, 2010). As concentrações de adiponectina e sua bioatividade encontram-se reduzidas em pessoas obesas e diabéticas, com resistência insulínica e doenças hepática e cardiovasculares (SHEHZAD *et al.*, 2012).

A adiponectina difere da maior parte das proteínas que são secretadas pelos adipócitos pois apresenta uma menor expressão conforme a quantidade de tecido adiposo aumenta e, portanto, diminui sua concentração em indivíduos e roedores obesos ou resistentes à insulina. Isto sugere que indivíduos com altas concentrações de adiponectina tem menores chances de desenvolver diabetes *mellitus* tipo II. Estudos realizados com adipócitos de roedores *in vitro* mostrou que a redução de 60% na expressão da concentração de adiponectina levou a um aumento na resistência à insulina (LIAW; PELOW, 2016). A maior parte dos indivíduos que apresentam uma baixa concentração de adiponectina tende a desenvolver muitas alterações metabólicas como aterosclerose, dislipidemia, hipertensão e diabetes (ILIODROMITI *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2016).

3. ABORDAGEM METODOLÓGICA

3.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

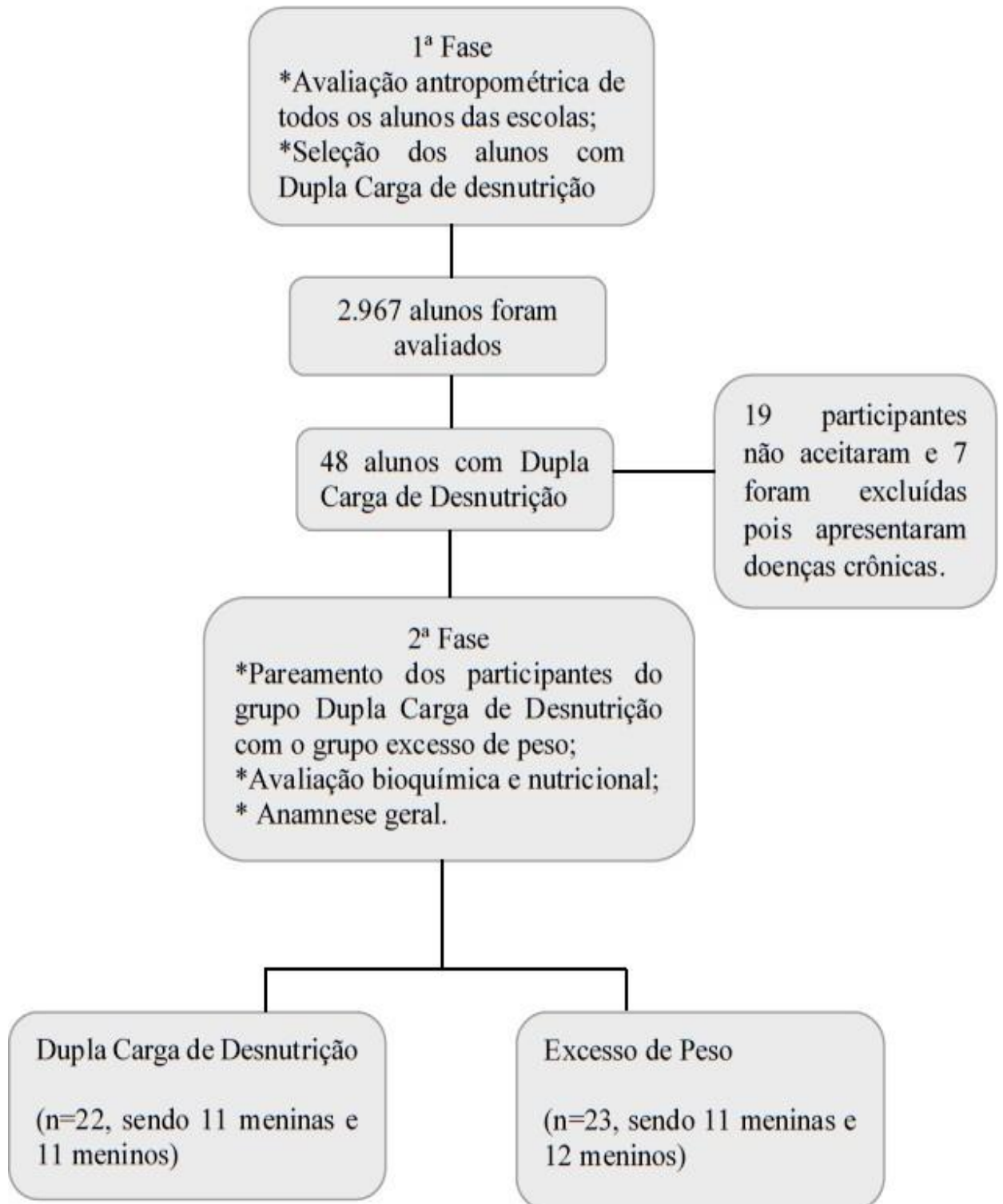
O estudo apresenta delineamento transversal e foi desenvolvido em escolas públicas do município de João Pessoa/ PB, localizadas a um raio de 10km da UFPB. Foi realizada avaliação nutricional de 2.967 crianças e adolescentes de ambos os sexos, entre 7 e 16 anos de idade, nas seguintes escolas municipais escolhidas através de sorteio: Lions de Tambaú, Cônego João de Deus, Cônego Matias Freire, Governador Leonel Brizola, Dom Helder Câmara, Afonso Pereira da Silva, Seráfico da Nóbrega, Governador Rodrigo Otávio, Olívio Ribeiro Campos e João Gadelha. A Secretaria de Educação do Município de João Pessoa/ PB (APÊNDICE B) autorizou a realização da pesquisa em 10 escolas, no entanto, foram efetivamente avaliadas 9, devido ao cronograma do projeto para finalizar a primeira etapa.

Os estudantes foram alocados em dois grupos, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: 1) Grupo excesso de peso ($n=23$), estatura para idade $> 0,0$ e $< 2,0$ escore Z e índice de massa corporal para idade ($IMC/I > 1,0$ escore Z; 2) Grupo dupla carga de desnutrição ($n=22$), estatura para idade $\leq -1,0$ escore Z e $IMC/I > 1,0$ escore Z. Foram excluídos da pesquisa os participantes que apresentaram doenças endócrinas, renais, neurológicas, autoimunes ou cardiovasculares. Todas as crianças com dupla carga de desnutrição foram convidadas a participar do estudo ($n= 48$), no entanto 19 não aceitaram e 7 foram excluídas por apresentarem doenças crônicas, ficando um total de 22 participantes. A partir dessa seleção, o grupo excesso de peso foi constituído a partir do pareamento para idade e sexo em relação ao grupo dupla carga de desnutrição. A figura 4 apresenta o fluxograma do estudo.

3.2 QUESTÕES ÉTICAS

Esse estudo é parte de um projeto maior intitulado: “Análise da função tireoidiana, composição corporal, leptina e adipocinas em crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso” (ANEXO A) aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFPB (CAAE 97686018.0.0000.5188, parecer nº 3.715.766, ANEXO B). Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com as normas éticas para pesquisa envolvendo seres humanos, constantes na Resolução 466/2012. Todos os pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C) e os participantes a partir de 12 anos assinaram o Termo de Assentimento (APÊNDICE D) para participar da pesquisa.

Figura 4: Fluxograma das etapas da pesquisa



3.3 PROTOCOLO

O projeto foi dividido em duas fases. Na primeira fase foi realizada a avaliação antropométrica de todos os alunos das escolas (dados apresentados como resultados complementares). Com base nestes dados foram selecionadas as crianças e adolescentes que atenderam aos critérios de inclusão do presente estudo para participar da segunda fase. Nesta segunda fase os pais/responsáveis pelas crianças e adolescentes foram informados e convidados a participar do projeto de pesquisa. Após o aceite, foi realizada a anamnese geral das crianças e adolescentes (APÊNDICE E), o preenchimento do questionário socioeconômico (APÊNDICE F) e agendada a coleta de sangue desses alunos.

A família foi contatada no dia anterior a coleta para confirmação da realização do exame e orientação sobre os procedimentos para a coleta de sangue, como jejum de 12 horas. No dia do protocolo além da coleta de sangue para avaliar a concentração sérica de insulina, glicose, triglicerídeo, colesterol total e frações, leptina, resistina, PAI-1 e adiponectina, realizou-se uma nova mensuração do peso e estatura. Após estes procedimentos foi ofertado o desjejum (sanduíche natural, iogurte e uma fruta), seguido da aplicação dos questionários socioeconômico e da anamnese das crianças e adolescentes, para verificar a presença de algum dos critérios de exclusão. Foram realizados os mesmos procedimentos em todas as escolas participantes.

3.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Para verificação do estado nutricional foram coletados peso, altura, sexo e a data de nascimento das crianças e adolescentes. Os participantes foram pesados sem sapatos, e com o mínimo de roupa possível, em balança eletrônica digital (Wiso -W721, Santa Catarina, Brasil), com capacidade de até 150 kg e precisão de até 100g. Para a medida da estatura, foi utilizado um estadiômetro padrão portátil (alturexata; Minas Gerais, Brasil), com subdivisões em centímetros e precisão de milímetros, onde os indivíduos encostaram à parede os calcanhares, a panturrilha, os glúteos e os ombros, posicionando a cabeça de acordo com o plano de Frankfurt. Todas as medidas antropométricas foram obtidas utilizando método descrito por Lohman, Roche e Martorell (1988), sendo obtidas em duplicatas, anotadas imediatamente após sua tomada, utilizando-se a média como valor final.

O estado nutricional foi calculado usando o software *AntroPlus* v1.0.2 (Organização Mundial da Saúde, Genova, Suíça), que utiliza a curva de 2007 da Organização Mundial de Saúde. Foi usado os indicadores do estado nutricional estatura para idade e IMC/I.

As circunferências corporais são consideradas medidas úteis no acompanhamento do crescimento e podem auxiliar no diagnóstico do estado nutricional. As circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ) foram obtidas a partir dos participantes de pé com braços relaxados ao lado do corpo usando uma fita inelástica com precisão de 1 mm. A CC foi medida no ponto médio da cintura entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca e a CQ foi medida na projeção mais posterior dos glúteos até a região anterior do quadril. A razão cintura-quadril (RCQ) foi obtida dividindo-se a circunferência da cintura pelo quadril em centímetros e a razão cintura-estatura (RCE) encontrada dividindo-se a circunferência da cintura pela altura em centímetros.

3.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA

As amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas. Glicose, triglicerídeos, colesterol total e frações foram avaliados através do método colorimétrico enzimático (Bioclin Belo Horizonte, Brasil). Insulina e a leptina foram analisadas por quimioluminescência utilizando *kit* comercial *ELISA* (*Linco Research, St. Charles-MI, EUA*). A resistina, o PAI-1 e a adiponectina foram mensuradas por meio de kits Multiplex (*Linco Research Park Drive, St. Charles-MI, EUA*). Todos os ensaios foram realizados conforme orientações do fabricante.

O Índice de Carga Metabólica é utilizado para verificar a quantidade circulante de triglicerídeo e glicose e desta forma avaliar o desafio pelos sistemas homeostáticos (EMERSON *et al.*, 2016). O ICM foi obtido a partir da equação:

$$\text{ICM} = \text{Triglicerídeos (mg/dL)} + \text{Glicose (mg/dL)}$$

O *Homeostatic Model Assessment* (HOMA-IR) é o modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina que é utilizado para mensurar a mudança na sensibilidade à insulina (MATTHEWS *et al.*, 1985) usando a equação:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{insulina em jejum (mU / L)} \times \text{glicose em jejum (mmol / L)}}{22,5}$$

A razão leptina / adiponectina (RLA) é utilizada como marcador de alterações metabólicas e resistência à insulina, que tem se mostrado um parâmetro melhor comparado com a concentração isolada de leptina ou adiponectina. Quanto maior o valor da RLA, maior é a concentração de leptina, geralmente tendo em vista as diferenças no percentual de massa gorda entre os sexos, pois meninas apresentam maior concentração de leptina comparado aos meninos. Assim encontra-se uma diferença dependente do sexo na RLA com as meninas tendo proporções mais altas (RASMUSSEN-TORVIK *et al.*, 2012; LAUSTEN-THOMSEN *et al.* 2019). O cálculo da RLA foi feito utilizando a seguinte equação (RASMUSSEN-TORVIK *et al.*, 2012):

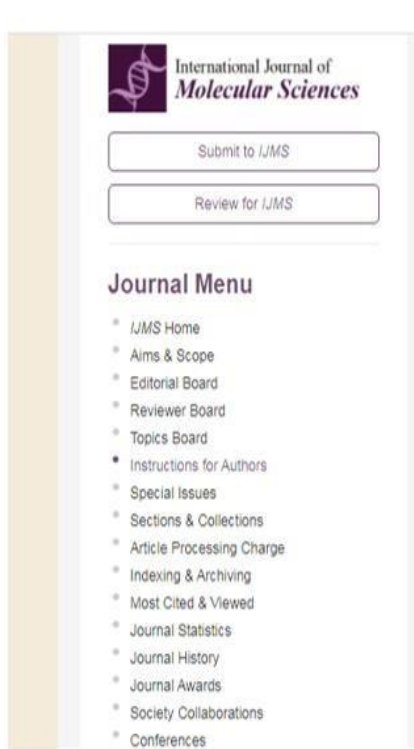
$$RLA = \frac{\text{Leptina (em ng / mL)}}{\text{Adiponectina (}\mu\text{g / mL)}}$$

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste *Shapiro-Wilk*. Os dados antropométricos foram analisados pelo teste *T de Student* e apresentados como média e desvio padrão. Variáveis metabólicas, hormonais e as adipocinas foram analisadas pelo teste de *Mann Whitney* e apresentadas como mediana e intervalo interquartil. Foi aplicada a correlação de *Spearman* entre adipocinas e variáveis metabólicas. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS (IBM versão 20.0, Chicago, EUA).

4. RESULTADOS

O artigo apresentado no apêndice A, intitulado **“Adipokines and metabolic profile in children and adolescents with double burden of malnutrition”** foi submetido ao periódico *International Journal of Molecular Sciences*, ISSN 1422-0067, Qualis A2, fator de impacto 4,5. O objetivo geral foi avaliar o impacto da dupla carga de desnutrição na concentração de resistina, PAI-1, adiponectina e no perfil metabólico de crianças e adolescentes. Os principais resultados deste estudo mostram um aumento na concentração de resistina em meninos e na concentração de glicose em meninas com dupla carga de desnutrição. Com base nesses achados podemos concluir que a baixa estatura associada ao excesso de peso pode apresentar alterações adicionais ao excesso de peso, contribuindo para o desenvolvimento em longo prazo de doenças metabólicas e cardiovasculares.



Manuscript ID: [ijms-1160749](#)

Status: Pending review

Article type: Article

Title: Adipokines and metabolic profile in children and adolescents with double burden of malnutrition.

Journal: *International Journal of Molecular Sciences*

Section: Molecular Endocrinology and Metabolism

Special Issue: Adipokines in Health and Diseases

Abstract: The coexistence of stunting and weight excess in the same individual, family or community is defined as double burden of malnutrition (DBM). The undernutrition and weight excess are associated with development of cardiovascular and metabolic diseases. The objective was to evaluate the impact of the double burden of malnutrition on resistin, PAI-1, adiponectin concentrations and metabolic profile in children and adolescents. These were allocated according anthropometric criteria in two groups: Weight excess (n=23), height-for-age (HAZ) > 0.0 and <2.0 Z score and body mass index-for-age BMI/I > 1.0 score Z; 2) Double burden of malnutrition (n=22), HAZ < -1.0 Z score and BMI/I > 1.0 Z score. The LDL concentration in girls of the weight excess group was significantly higher than the DBM group, but the glucose concentration was higher in the last. The boys of the DBM group showed higher resistin concentrations than weight excess group. The girls showed a positive correlation between adiponectin and WHR. While boys showed a negative correlation between adiponectin and insulin and MLI and PAI-1 showed a positive correlation with resistin, WC and LDL. The DBM group was associated with an increase in resistin in boys and in glucose in girls, thus indicating additional changes compared to weight excess.

Keywords: Adipokines; Double burden of malnutrition; Weight excess; Undernutrition.

Manuscript File: [manuscript.docx](#)

PDF File: [manuscript.pdf](#)

Foi realizada a avaliação antropométrica de 2.967 crianças e adolescentes, sendo n= 1.391 (46,88%) meninas e n= 1.576 (53,12%) meninos (tabela 1). A baixa estatura foi observada em 67 escolares (2,26%) dos quais 28 eram meninas (0,94%), 39 eram meninos (1,31%) e 2.900 (97,74%) apresentaram estatura adequada para a idade. Com relação ao IMC/I, 230 crianças e adolescentes (7,75%) apresentaram baixo peso e 1.864 (62,82%) apresentaram

peso adequado, 486 (16,38%) apresentaram sobrepeso, 387 (13,05%) apresentaram obesidade, ou seja, 873 (29,43%) apresentaram excesso de peso.

Tabela 1. Avaliação antropométrica dos participantes separados por sexo

	Meninas		Meninos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Baixa estatura	28	0,94	39	1,31	67	2,26
Estatura adequada	1.363	45,95	1.537	51,80	2.900	97,74
Total	1.391	46,88	1.576	53,12	2.967	100
Baixo peso	103	3,47	127	4,28	230	7,75
Peso adequado	907	30,57	957	32,25	1.864	62,82
Sobrepeso	234	7,89	252	8,49	486	16,38
Obesidade	147	4,95	240	8,09	387	13,05
Total	1.391	46,88	1.576	53,12	2.967	100

A tabela 2 apresenta os dados separados por escolas e sexo. A 9ª escola apresentou maior prevalência de baixa estatura para idade tanto em meninas como em meninos (3,3% e 5,8% respectivamente) seguida da 5ª escola (2,4%) para meninas e da 7ª escola (4,2%) para meninos. Nenhum menino da 8ª escola apresentou baixa estatura (0%). Com relação ao IMC/I, os maiores percentuais de sobrepeso foram na 3ª escola com 19,6% e 20,1% e na 6ª escola 19,2% e 23,8% para meninas e meninos, respectivamente. Já para obesidade os maiores percentuais foram na 6ª escola com 14,9% e 22,0% para meninas e meninos, respectivamente.

Tabela 2. Avaliação antropométrica dos participantes separados por escola e sexo n(%)

	Meninas						Meninos					
	Baixa estatura	Estatura adequada	Baixo peso	Peso adequado	Sobrepeso	Obesidade	Baixa estatura	Estatura adequada	Baixo peso	Peso adequado	Sobrepeso	Obesidade
1ªescola	2 (1,2%)	154 (98,8%)	5 (3,2%)	101 (64,7%)	27 (17,3%)	23 (14,8%)	2 (1,2%)	175 (98,8%)	7 (4,0%)	106 (59,9%)	28 (15,8%)	36 (20,3%)
2ªescola	1 (1,2%)	103 (98,8%)	5 (4,8%)	72 (69,2%)	15 (14,5%)	12 (11,5%)	1 (1,2%)	105 (98,8%)	6 (5,0%)	73 (68,9%)	15 (14,1%)	12 (11,3%)
3ªescola	5 (1,2%)	199 (98,8%)	4 (2,0%)	145 (70,1%)	38 (19,6%)	17 (8,3%)	3 (1,2%)	241 (98,8%)	11 (4,5%)	156 (63,9%)	49 (20,1%)	28 (11,5%)
4ªescola	1 (1,1%)	95 (98,9%)	3 (3,1%)	64 (66,7%)	15 (15,6%)	14 (14,6%)	1 (0,8%)	130 (99,2%)	6 (4,6%)	90 (68,7%)	15 (11,5%)	20 (15,2%)
5ªescola	2 (2,6%)	74 (97,4%)	2 (2,7%)	52 (68,4%)	15 (14,5%)	7 (9,2%)	2 (1,7%)	116 (98,3%)	2 (1,7%)	75 (63,6%)	20 (16,9%)	21 (17,8%)
6ªescola	2 (1,4%)	139 (98,6%)	3 (2,1%)	90 (63,8%)	27 (19,2%)	21 (14,9%)	2 (1,4%)	143 (98,6%)	5 (4,5%)	72 (49,7%)	36 (23,8%)	32 (22,0%)
7ªescola	2 (1,3%)	158 (98,7%)	11 (6,9%)	108 (67,5%)	26 (16,2%)	15 (9,4%)	7 (4,2%)	158 (95,8%)	9 (5,5%)	115 (69,7%)	23 (13,9%)	18 (10,9%)
8ªescola	2 (1,7%)	114 (98,3%)	9 (7,6%)	90 (77,6%)	11 (8,5%)	6 (5,3%)	0 (0%)	131 (100%)	14 (10,1%)	83 (63,6%)	16 (12,4%)	18 (13,9%)
9ªescola	11 (3,3%)	327 (96,7%)	61 (18,0%)	185 (54,7%)	60 (17,8%)	32 (9,5%)	21 (5,8%)	338 (94,2%)	67 (18,7%)	187 (52,1%)	50 (13,9%)	55 (15,3%)
Total	28 (0,94%)	1.363 (45,95%)	103 (3,47%)	907 (30,57%)	234 (7,89%)	147 (4,95%)	39 (1,31%)	1.537 (51,80%)	127 (4,28%)	957 (32,25%)	252 (8,49%)	240 (8,09%)

REFERÊNCIAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4. ed, p.1-188, 2016.

ALVES, J.F.R. *et al.* Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? **J. pediatr.**, v. 4, p. 356-362, 2014.

ANDERSEN, L.B. *et al.* Cytokines and clustered cardiovascular risk factors in children. **Metabolism.**, v. 59, p. 561–6, 2010.

ASO, Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI) – 1 in vascular inflammation and thrombosis. **Front. Biosci.**, v. 12, p. 2957-66, 2007.

BENÍCIO, M.H.D. *et al.* Estimativas da prevalência de desnutrição infantil nos municípios brasileiros em 2006. **Rev. de Saúde Públ.**, v. 47, n. 3, p. 560-570, 2013.

BHUPATHIRAJU, S. N.; HU, F. B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. **Circ. Res.**, v. 118, p. 1723–1735, 2016.

BINDER, B.R. *et al.* Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles. **New physiol. sci.**, v. 17, p. 56-61, 2002.

BLACK, R.E. *et al.* Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. **The Lancet**, v. 19, n. 371, p. 243-260, 2008.

BOOTH, A. *et al.* Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. **Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.**, v. 21, n.1, p. 57–74, 2015.

BOUCHARD, L. *et al.* Contribution of genetic and metabolic syndrome to omental adipose tissue PAI-1 gene mRNA and plasma levels in obesity. **Obes. Surg.**, v. 20, p. 492-9, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Alimentação e Nutrição / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Básica.1. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 84p.

BUGGE, A. *et al.* Inflammatory markers and clustered cardiovascular disease risk factors in danish adolescents. **Horm. Res. Paediatr.**, v. 78, p. 288–296, 2012.

BUTTE, N.F; NGUYEN, T.T. Is obesity an emerging problem in Brazilian children and adolescents? **J. Pediatr.**, v. 86, n. 2, p. 91-92, 2010.

CALEYACHETTY, R. *et al.* Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. **J. Am Coll. Cardiol.**, v. 70, p. 1429–1437, 2017.

CARRIÓN, M. *et al.* The Adipokine Network in Rheumatic Joint Diseases. **J. Int. de ciênc. mol.**, v. 20, n. 17, p. 1-30, 2019.

CEDERHOLM, T. *et al.* Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN Consensus Statement. **Clin. Nutr.**, v.34, p.335–340, 2015.

CEDIKOVA, M. *et al.* Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. **Stem. Cells. Intern.**, v. 2016, p 1–11, 2016.

CHEN, R. *et al.* Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. **Metab. Brain Disease**, v. 32, n. 3, p. 667–673, 2010.

CHOI, K.M. *et al.* Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. **Clin. Endocrinol.**, v. 79, p. 364–370, 2013.

CODOÑER-FRANCH, P.; ALONSO-IGLESIAS, E. Resistin: insulin resistance to malignancy. **Clin. Chimica Acta**, v. 438, p. 46–54, 2015.

DALAMAGA, M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives. **Biomarkers Med.**, v. 8, p. 107–118, 2014.

DEGAWA-YAMAUCHI, M. *et al.* Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. **J. Clin. Endoc. Metab.**, v. 88, p. 5452–5455, 2003.

DELZENNE, N.M; CANI, P.D. Interaction between obesity and the gut microbiota relevance in nutrition. **Annu Rev. Nutr.**, v.31, p. 15-31, 2011.

DING, Q. *et al.* Resistin and cardiovascular disease. **Trends Cardio. Med.**, v. 21, p. 20–27, 2011.

DUARTE, E. C.; BARRETO, S. M. Transição demográfica e epidemiológica: a Epidemiologia e Serviços de Saúde revisita e atualiza o tema. **Epidem. Serv. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 529-532, 2012.

EMERSON, S.R. *et al.* Summation of blood glucose and TAG to characterise the ‘metabolic load index’. **British. J. of Nutrit.**, V. 116, p. 1553–1563, 2016.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends in Pharm. Scienc.**, v. 36, n. 7, p. 461–470, 2015.

FINKELSTEIN, E. A. *et al.* Obesity and severe obesity forecasts through 2030. **Am. J. Prev. Med.**, v. 42, p. 563–570, 2012.

FINUCANE, M. M. *et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **Lancet**, v. 377, p. 557–567, 2011.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? **Cardiov. Diabet.**, v. 13, n. 1, p. 103-113, 2014.

FLORENCIO, T.T. *et al.* Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low income women living in Maceió, north-eastern Brazil. **Eur. J. Cardio. Prev. Rehabil.**, v. 14, p. 346-348, 2007.

FOX, C. *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. **Circulation.**, v. 116, p. 39–48, 2007.

GAGGINI, M.; SAPONARO, C.; GASTALDELLI, A. A. Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. **Hormone Molecular Biol. and Clin. Invest.**, v. 22, n. 1, p. 7–18, 2015.

GLEESON, M. *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Rev. Immuno.**, v.11, p.607-661, 2011.

GOMEZ, D. M. *et al.* Associations of physical activity and fit-ness with adipocytokines in adolescents: the AFINOS study. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 22, p. 252–259, 2012.

- GONDIM, O.S. *et al.* Benefits of regular exercise on inflammatory and cardiovascular risk markers in normal weight, Overweight Obese Adults. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. 1-14, 2015.
- GONZÁLEZ-MUNIESA, P. *et al.* Obesity. **Nat. Rev. Dis. Primers**, v. 3, n. 17034, p. 1-18, 2017.
- GROVER, Z.; EE, L. C. Protein Energy Malnutrition. **Pediat. Clin. of North America**, v. 56, n. 5, p. 1055–1068, 2009.
- HA, H; OH, E.Y; LEE, H.B. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in renal and cardiovascular diseases. **Nat. Rev. Nephrol.**, v. 5, p. 203-11, 2009.
- HALPERN, A. *et al.* Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. **Diabet. Metab. Syndrome**, v. 2, p. 55, 2010.
- HAWKES, C. *et al.* Double-duty actions: seizing programme and policy opportunities to address malnutrition in all its forms. **The lancet**, v. 395, p. 142-155, 2020.
- HERDER, C. *et al.* Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. **J. Clin. Endoc. Metab.**, v. 92, p. 4569–4574, 2007.
- HU, Q.; TAN, H.; IRWIN, D.M. Evolution of the Vertebrate Resistin Gene Family. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p.1-16, 2015.
- HUI, X. *et al.* Adiponectin and cardiovascular health: an update. **British J. of Pharmac.**, v. 165, n. 3, p. 574–590, 2012.
- ILIODROMITI, S. *et al.* Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabet.**, v. 59, p. 692–699, 2016.
- JAMALUDDIN, M.S. *et al.* Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. **Br. J. Pharmacol.**, v. 165, n. 3, 622-632, 2012.
- KELLY, T. *et al.* Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. **Int. J. Obes.**, v. 32, p. 1431–1437, 2008.
- KIM, T.J. *et al.* Metabolically healthy obesity and the risk for subclinical atherosclerosis. **Atheroscl.**, v. 262, p. 191–197, 2017.

KUBOTA, N. *et al.* Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. **Cell. Metab.**, v. 6, n. 1, p. 55-68, 2007.

LAUBY-SECRETAN, B. *et al.* Body fatness and cancer — viewpoint of the IARC Working Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 375, p. 794–798, 2016.

LAUSTEN-THOMSEN, U. *et al.* Reference values for leptin/adiponectin ratio in healthy children and Adolescentes. **Clin. Chimica Acta**, v. 493, p. 123–128, 2019.

LAWLOR, D.A. *et al.* Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and off spring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. **Diabet.**, v. 53, p. 89-97, 2010.

LEE, S; KIM, H. S. Human resistin in cardiovascular disease. **J. Smooth Muscle Res.**, v. 48, p. 27–35, 2012.

LIAW, J.J.T; PELOW, P.V. Effects of Electroacupuncture on Pro-/Antiinflammatory Adipokines in Serum and Adipose Tissue in Lean and Diet-induced Obese Rats. **J. Acupunct Meridian Stud.**, v. 9, n. 2, p. 65-72, 2016.

LIMA, R.P.A. *et al.* BMI, Overweight Status and Obesity Adjusted by Various Factors in All Age Groups in the Population of a City in Northeastern Brazil. **Int. J. of Environ Research Publ. Health**, v. 12, n. 4, p. 4422-4438, 2015.

LIN, W. *et al.* PAI-1 Exacerbates White Adipose Tissue Dysfunction and Metabolic Dysregulation in High Fat Diet-Induced Obesity. **Front. Pharmacol.**, v.9, n. 1087, p. 1-10, 2018.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. **Hum. Kinetics: Champaign**, v. 3, p. 177, 1988.

LOPES, L.R. *et al.* The overweight increases circulating inflammatory mediators commonly associated with obesity in young individuals. **Cytokine**, v. 110, p. 169-173, 2018.

LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **J. of Endoc.**, v. 231, n. 3, p. R77-R99, 2016.

MA, Z; PAEK, D; OH, C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. **Clin. Exp. Allergy**, v. 39, p. 1136-44, 2009.

MAKNI, E. *et al.* Correlation of Resistin with Inflammatory and Cardiometabolic Markers in Obese Adolescents with and without Metabolic Syndrome. **Obes. Facts.**, v. 6, n. 4, p. 393–404, 2013.

MARTINS, V.J. B. *et al.* LongLasting Effects of Undernutrition. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, v. 8, n. 6, p. 1817-1846, 2011.

MATSUZAWA, Y. *et al.* Adiponectin and metabolic syndrome. **Arteriosc., thromb. and vasc. biol.**, v. 24, p. 29-33, 2004.

MATTHEWS, D.R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabet.**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MBOGORI, T. *et al.* “Nutrition transition and double burden of malnutrition in Africa: A case study of four selected countries with different social economic development.” **AIMS public. health**, v. 7, n. 3, p. 425-439, 2020.

MCTERNAN, P.G; KUSMINSKI, C.M; KUMAR, S. Resistin. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 17, p. 170-175, 2006.

MONTAZERIFAR, F. *et al.* Obesity, serum resistin and leptin levels linked to coronary artery disease, **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, n. 4, p. 348-353, 2016.

MONTEIRO, C. A. *et al.* Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. **Obes. Rev.**, v. 14, n. 2, p. 21-28, 2013.

NARAN, N.H; CHETTY, N; CROWTHER, N. J. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentrations is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity. **Atherosc.**, v. 196, p. 155-63, 2008.

NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet**, v. 387, p. 1377–1396, 2016.

NG, M. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 384, p. 766–781, 2014.

OISHI, K. *et al.* Bezafibrate induces plasminogen activator inhibitor-1 gene expression in a clock-dependent circadian manner. **Mol. Pharmacol.**, v. 78, p. 135–141, 2010.

OLZA, J. *et al.* Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children. **Diabet. Care**, v. 35, n. 11, p. 2373, 2012.

OLZA, J. *et al.* Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. **Publ. Health Nutr.**, v. 17, n. 10, p.2378-85, 2014.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Dados de referência de crescimento para 5 a 19 anos**. Genebra: OMS; 2007. (Acesso em 28 de julho de 2019). Disponível em: http://www.who.int/growthref/hfa_girls_5_19years_per.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Banco de dados global da OMS sobre crescimento infantil e desnutrição**. Genebra: OMS; 2018.

ORTEGA, R.M. *et al.* Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children, **Peptides**, v. 49, n. 4, p. 49–52, 2013.

OUCHI, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic diseases. **Nature Rev. / Immuno.**, v.11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PARK, H.Y.; AHIMA, R.S. Resistin in rodents and humans. **Diabet. Metab. J.**, v. 37, p. 404–414, 2013.

PLACENCIO, V.R.; DECLERCK, Y.A. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rationale and insight for future therapeutic testing. **Cancer Res.**, v. 75, p. 2969–2674, 2015.

POLYZOS, S.A. *et al.* The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Diab. Obes. Metab.**, v. 12, n. 5, p. 365-83, 2010.

POPKIN, B. M. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. **Curr. Diab. Rep.**, v. 15, n. 9, p.64 - 78, 2015.

POPKIN, B.M.; CORVALAN, C.; GRUMMER-STRAWN, L.M. Dynamics of the Double Burden of Malnutrition and the Changing Nutrition Reality. **The Lancet**. v. 395, p. 65-74, 2019.

PORBÉN, S.S. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. **Rev. Cub. Alim. Nutr.**, v. 20, n. 2, p.304-17, 2010.

PRIMEAU, V. *et al.* Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. **Int. J. Obes.**, v. 35, p. 971–981, 2011.

PROENÇA, A.R.G. *et al.* New concepts in white adipose tissue physiology. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 47, n. 3, p. 192-205, 2014.

RACHMI, C.N. *et al.* Stunting coexisting with overweight in 2·0–4·9-year-old Indonesian children: prevalence, trends and associated risk factors from repeated cross-sectional surveys. **Publ. Health Nutr.**, v.19, n. 15, p. 2698–2707, 2016.

RASMUSSEN-TORVIK, L.J. *et al.* Associations of body mass index and insulin resistance with leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio across ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Annals of Epidemio.**, V. 22, p. 705-709, 2012.

RAY, I; MAHATA, S.K. Obesity: an immunometabolic perspective. **Frontiers in Endocrinol.**, v. 7, n. 157, p. 1-9, 2016.

REILLY, J.J; KELLY, J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. **Int. J. Obes.**, Londres, v. 35, n. 7, p. 891-898, 2011.

ROSEN, E. D; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. **Cell.**, v. 156, n.1-2, p. 20–44, 2014.

SAENGKAEW, T. *et al.* Etiologies of short stature in a pediatric endocrine clinic in Southern Thailand. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 30, n. 12, p. 1265–1270, 2017.

SÁNDOR, S. *et al.*, Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Affairs, **Intern. J. of Endocrinol.**, v. 2018, p. 1-9, 2018.

SANTOS, J. O. *et al.* Ability of mea-sures of adiposity in identifying adverse levels of inflammatory and metabolic markers in adolescents. **Child Obes.**, v. 12, p. 135–143, 2016.

SAWAYA, A. L. Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. **Estud. Av.**, v. 20, n. 58, p. 147-158, 2006.

SCHWARTZ, D.R.; LAZAR, M.A. Human resistin: found in translation from mouse to man. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 22, p. 259–265, 2011.

SHEHZAD, A. *et al.* Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. **Horm. Athens.**, v. 11, n. 1, p. 8-20, 2012.

SIPPELA, C. *et al.*, Processos Inflamatórios da Obesidade. **Rev. de Aten. à Saúde**, v. 12, n. 42, p.48-56, 2014.

SISVAN. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. Ministério da Saúde/Departamento de Atenção Básica/I. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional; 2017. (Acesso em 28 de julho de 2019). Disponível em: <http://dabsistemas.saude.gov.br/sistemas/sisvanV2/relatoriopublico/index>.

SONG, X. *et al.* A low-fat high-carbohydrate diet reduces plasma total adiponectin concentrations compared to a moderate-fat diet with no impact on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled feeding study. **Eur. J. Nutr.**, v. 55, n. 1, p. 237–246, 2016.

SOUZA, E. B. Transição nutricional no Brasil: análise dos principais fatores. **Caderno UNIFOA**, n. 13, 2010. Disponível em: <http://www.unifoa.edu.br/caderno/edicao/13/49.pdf>

SRIKANTHAN, K. *et al.* Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. **Int. J. Med. Sci.**, v.13, n.1, p. 25-38, 2016.

STEPPAN, C.M; LAZAR, M.A. The current biology of resistin. **J. Intern. Med.**, v. 255, p. 439–47, 2004.

SZALOWSKA, E. *et al.* Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide, **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 94, n. 8, p. 3051–3057, 2009.

TRAYHUN, P; WOOD, I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br. J. Nutr.**, v. 92, n. 3, p. 347-355, 2004.

TZIOUMIS, E; ADAIR. L. S. Childhood dual burden of underand overnutrition in low and middle income countries: a critical review. **Food Nutr. Bull.**, v. 35, n. 2, p. 230–43, 2014.

UNICEF/WHO/World Bank Group – **Joint Child Malnutrition Estimates 2017 edition**. Disponível em: <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates/en/>.

VEIGA, G.R.S. *et al.* Dyslipidaemia and undernutrition in children from impoverished areas of Maceió, State of Alagoas, Brazil. **Int. J. Environ Res. Public Health**, v. 7, p. 4139-4151, 2010.

WELLS, J. C. *et al.* The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. **The Lancet**, v. 395, p. 75–88, 2020.

WHO .World Health Organization. **Obesity and overweight**.2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

WHO. **The double burden of malnutrition – Polyce Brief**. 2016. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255413/WHO-NMH-NHD-17.3-eng.pdf?sequence=1>.

WHO. World Health Organization. Guideline: assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition. **Updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)**, 2017.

WOOD, I.S. *et al.* Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 68, n. 4, p. 370-377, 2009.

YILDIZ, S.Y. *et al.* Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. **The Scient. World Journ.**, v. 2014, p. 1-11, 2014.

YOU, T. *et al.* Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity. **Sports Med.**, v. 43, p. 243–256, 2013.

ZHANG, Y. *et al.* Association between serum resistin concentration and hypertension: a systematic review and meta-analysis, **Oncotarget.**, v. 8, n. 25, p. 1-9, 2017.

ZHOU, Y; RUI, L. Leptin signaling and leptin resistance, **Front. Med.**, v. 7, n. 2, p. 207-222, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A

ADIPOKINES AND METABOLIC PROFILE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DOUBLE BURDEN OF MALNUTRITION

Artigo submetido ao periódico *International Journal of Molecular Sciences*, ISSN 1422-0067, Qualis A2, fator de impacto 4,5.

Abstract: The coexistence of stunting and weight excess in the same individual, family or community is defined as double burden of malnutrition. The undernutrition and weight excess are associated with development of cardiovascular and metabolic diseases. The objective was to evaluate the impact of the double burden of malnutrition on resistin, PAI-1, adiponectin concentrations and metabolic profile in children and adolescents. These were allocated according anthropometric criteria in two groups: Weight excess (n=23), height-for-age (HAZ) > 0.0 and <2.0 Z score and body mass index-for-age BMI/I > 1.0 score Z; 2) Double burden of malnutrition (n=22), HAZ $\leq$ -1.0 Z score and BMI/I > 1.0 Z score. The LDL concentration in girls of the weight excess group was significantly higher than the DBM group, but the glucose concentration was higher in the last. The boys of the DBM group showed higher resistin concentrations than weight excess group. The girls showed a positive correlation between adiponectin and WHR. While boys showed a negative correlation between adiponectin and insulin and MLI and PAI-1 showed a positive correlation with resistin, WC and LDL. The double burden of malnutrition was associated with an increase in resistin in boys and in glucose in girls, thus indicating additional changes compared to weight excess.

Keywords: Adipokines; Double burden of malnutrition; Weight excess; Undernutrition.

1. Introduction

Malnutrition is an important public health problem. Epidemiological data show that weight excess affects 2.28 billion of children and adults worldwide and another 150 million are stunting [1]. The most of obese people live in developing countries [2] and in the last decades, it has been described that these two extremes of nutritional status have shared the same house and even the same person in countries like Brazil [3], Mexico [4], and others low-and middle-income countries [5]. According World Health Organization (WHO), the coexistence of stunting and weight excess in the same individual, family or community is defined as double burden of malnutrition (DBM) [6].

Undernutrition is associated with the loss of years of healthy life and lower work productive [7]. Obesity also decreases work productivity, has a high cost for treatment and increases of morbidity and mortality [8]. The adipose tissue is affected by different ways in these conditions. In subjects with weight excess, the adipose tissue plays an important role because the adipokines production increases, such as resistin and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) but, adiponectin concentrations decreases and these changes are associated with risk factor for non-communicable diseases [9], such as diabetes, arterial hypertension and dyslipidemias [10-12]. A study with Brazilian children and adolescents found an increase in resistin concentration in the overweight group compared to normal weight children [13]. Resistin acts on the liver by increasing the production of proinflammatory adipokines which can contribute to the development of insulin resistance [14]. Although PAI-1 has activity in suppressing fibrinolysis, it is known to be related to insulin resistance, with increased expression with increased adipose tissue [15]. In this sense, the imbalance of adipokine production can be an important trigger for the development of non-communicable diseases. In addition to weigh excess, it has been described that stunting in childhood is associated with increased body fat [16] and development of obesity in long lasting. Different of obesity, studies about the adipokines in undernutrition are scarce. No differences were found in PAI-1 activity between stunted adolescents compared to control but obese adolescents showed greater activity than lean children [17].

Considering the role of adipokines in obesity and recognizing the lack of studies in stunting, we aimed to evaluate the impact of the DBM on concentration of resistin, PAI-1, adiponectin and the metabolic profile in children and adolescents. We hypothesized that the DBM have a negative impact on the concentration of adipokines compared to overweight without stunting children and adolescents.

2. Results

Table 1 summarizes the anthropometric data of the studied groups separated by gender. No differences were found in age between groups in both sexes. Girls of the weight excess group showed higher weight compared to the DBM group. The height and HAZ of the DBM group were significantly lower in relation to weight excess, in both genders. There were no differences for BMI/A, WC, WH and WHR between groups. The WHtR was significantly higher in the weight excess group for girls and boys.

The LDL concentration in girls of the weight excess group was significantly higher than the DBM group, but the glucose concentration was higher in the last (mean 4.50 mmol / l and 5.27 mmol / l, $p = 0.025$, respectively) (Table 2). No differences were found in hormones and adipokines between girls. The boys of the DBM group showed higher resistin concentrations than weight excess group (mean 20.48 ng / ml and 13.54 ng / ml, $p = 0.027$, respectively). No differences were found in insulin and HOMA-IR in both sexes.

The correlations between hormonal, anthropometric and metabolic variables are shown in Table 3. No correlations between resistin and PAI-1 with anthropometric, metabolic and hormonal variables were found. Adiponectin showed a positive correlation with WHR. Among boys, there was no correlation between resistin and anthropometric and metabolic variables, but it did show a positive correlation with PAI-1. PAI-1 showed a positive correlation with WC and LDL.

Table 1. Anthropometric data of the studied groups according gender.

Variables	Girls					Boys				
	Weight excess (N=11)		Double burden of malnutrition (N=11)		<i>P-value</i>	Weight excess (N=12)		Double burden of malnutrition (N=11)		<i>P-value</i>
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	12.90	2.10	12.62	2.04	0.754	11.77	2.05	11.51	2.33	0.773
Weight (kg)	67.20	16.65	51.65	12.76	0.023	59.44	19.51	45.75	14.42	0.072
Height (cm)	158.11	9.28	142.18	11.01	0.002	155.66	14.03	138.51	12.76	0.006
HAZ (Z score)	0.68	0.38	-1.54	0.50	<0.001	0.98	0.63	-1.30	0.23	<0.001
BMI/A (Z score)	2.00	0.57	1.80	0.71	0.474	2.06	0.69	1.94	0.50	0.645
WC (cm)	80.86	10.86	76.79	9.31	0.357	80.66	10.04	73.47	10.39	0.106
WH (cm)	103.15	12.29	93.43	10.87	0.063	93.37	10.02	86.45	11.02	0.130
WHR (cm)	0.78	0.06	0.82	0.05	0.154	0.86	0.06	0.84	0.03	0.499
WHtR (cm)	0.65	0.04	0.56	0.06	0.004	0.60	0.03	0.54	0.04	0.003

HAZ, height-for-age; BMI/A, body mass index for age; WC, waist circumference; WH, waist hip; WHR, waist-hip ratio; WHtR, waist-height ratio.
T student test

Table 2. Biochemical and adipokine profiles of the participants.

Variables	Girls					Boys				
	Weight excess (N=11)		Double burden of malnutrition (N=11)		<i>P</i> - <i>value</i>	Weight excess (N=12)		Double burden of malnutrition (N=11)		<i>P</i> - <i>value</i>
	Media n	Interquartile	Media n	Interquartile		Median	Interquartile	Median	Interquartile	
TC (mg/dl) ‡	151.97	21.55	138.93	37.64	0.334	142.58	43.54	147.24	47.07	0.808
HDL (mg/dl) ‡	33.23	6.70	34.43	9.701	0.739	37.19	16.90	38.89	10.80	0.778
LDL (mg/dl) ‡	70.27	14.97	49.03	19.11	0.009	67.79	26.99	63.47	32.84	0.733
TG (mg/dl) †	101.56	72.36 – 121.88	95.83	65.85 – 119.39	0.718	87.93	70.27 – 112.11	84.91	75.61 – 140.87	0.667
Glucose (mmol/l) †	4.50	4.27 – 4.83	5.27	5.05 – 5.49	0.025	4.50	4.16 – 4.97	4.83	4.44 – 5.99	0.267
Insulin (pmol/l) †	82.80	63.00 – 87.60	60.60	37.80 – 97.20	0.250	64.20	53.55 – 89.10	58.20	36.00 – 73.20	0.176
HOMA-IR †	2.79	1.99 – 3.53	2.40	1.45 – 3.80	0.694	2.25	1.85 – 2.88	2.08	1.38 – 2.75	0.230
MLI (mg/dl) †	178	149.00 – 209	188	161 – 215	0.670	167	144– 199	184	164 – 221	0.242
Resistin (ng/ml) †	18.07	14.07 – 26.39	17.53	15.13 – 22.09	0.743	13.54	8.80 – 18.19	20.48	17.80 – 31.21	0.027
PAI-I (ng/ml) †	104.50	78.06 – 125.90	87.85	70.89 – 106.62	0.178	109.17	88.87 – 125.55	94.59	70.56 – 110.98	0.325
Leptin (ng/ml) †	64.10	26.80 – 82.80	40.20	19.20 – 73.30	0.279	12.95	11.27 – 16.00	19.30	7.60 – 30.20	0.268
Adiponectin (µg/ml) †	37.39	22.31 – 77.62	63.59	29.67 – 85.99	0.279	32.29	23.69 -85.70	51.48	30.46 – 89.26	0.389
LAR †	1.83	0.72 – 2.58	0.91	0.37 – 1.71	0.250	0.34	0.14 – 0.67	0.36	0.09 – 0.79	0.782

TC, total cholesterol; HDL, high density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; TG, triglyceride; HOMA-IR, insulin resistance homeostasis model; MLI, metabolic load index; PAI-I, plasminogen activator inhibitor – 1. LAR, leptin /adiponectin ratio.

‡P-values were calculated using T-student test. Values are given as the mean and standard deviation

†P-values were calculated using Mann-Whitney U-tests. Values are given as the median and Interquartile (25th - 75th percentiles).

Table 3. Correlation of hormonal, anthropometric and metabolic variables.

Variables	Girls			Boys		
	Resistin (ng/ml)	PAI-1 (ng/ml)	Adiponectin (µg/ml)	Resistin (ng/ml)	PAI-1 (ng/ml)	Adiponectin (µg/ml)
HAZ (Z score)	0.194	0.072	-0.244	-0.305	0.348	-0.098
BAZ (Z score)	-0.023	-0.123	-0.062	0.311	0.239	-0.033
WC (cm)	-0.032	-0.165	-0.202	0.083	0.464*	-0.168
WHR	0.012	0.234	0.423*	0.158	0.194	0.029
WHtR	-0.243	0.085	0.065	-0.087	0.354	-0.061
TC (mg/dl)	0.159	0.038	-0.014	0.313	0.341	0.256
HDL (mg/dl)	0.306	-0.138	0.242	-0.089	-0.128	0.406
LDL (mg/dl)	-0.042	0.198	0.048	0.285	0.446*	0.184
Insulin (pmol/l)	0.022	0.345	-0.332	-0.209	0.155	-0.414*
HOMA-IR	-0.023	0.280	-0.297	-0.337	0.001	-0.413
MLI	-0.125	-0.139	-0.278	0.272	0.062	-0.458*
Leptin (ng/ml)	-0.341	-0.086	-0.092	0.359	0.312	-0.092
Resistin (ng/ml)		0.023	-0.168		0.437*	-0.040
PAI-I (ng/ml)			-0.033			-0.179

HAZ, height-for-age; BMI/A, body mass index for age; WC, waist circumference; WHR, waist-hip ratio; WHtR, waist-height ratio; TC, total cholesterol; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low density lipoproteins; HOMA-IR, insulin resistance homeostasis model; MLI, metabolic load index; PAI-I, plasminogen activator inhibitor – 1.

Spearman correlation test

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

3. Discussion

In the last decades the prevalence of excess weight increased even in the presence of undernutrition in the population of low-and middle-income countries [1]. Both malnutrition forms in children, undernutrition or weight excess, are associated with development of hypertension and insulin resistance [18] in adulthood. The adipose tissue has an important role because the adipokines unbalance are associated with cardiovascular and metabolic dysfunction [19].

Resistin concentration was significantly higher in boys in the DBM group, despite the similarity of BMI/I between the groups, indicating a possible deleterious effect of stunting associated with excess weight. A cohort study with children with 9 years and a history of prematurity and extrauterine growth restriction, and although BMI/I was significantly lower than control, this group showed an increase of resistin and glucose and decreased of adiponectin concentration compared to health control children. The authors concluded that adipose tissue dysfunction can be programmed, changing the concentration of adipokines and increasing the risk for the development of diseases in the long term due to the poor growth in neonatal period [20]. In obese adolescents with elevated degree of BMI/I were found higher resistin concentrations, and when the resistin cut-off (9 ng/ml) was used, it was associated with higher concentrations of inflammatory markers and metabolic syndrome, connecting resistin with the development of insulin resistance [21]. To add to more complexity in this framework, it was found higher resistin concentration in healthy adult volunteers with BMI below 22 kg/m² in comparison to weight excess group [22], although it is also found in obese adults [23]. Fat cells without resistin expression showed lower concentrations of PAI-1, indicating that resistin can regulate the expression of PAI-1 [24], explaining at least in part the positive correlation between these adipokines found in boys.

A previous study with undernourished children (stunting and/or low weight) not found differences in adiponectin concentration compared to control group (normal weight and height), but leptin was significantly lower compared to the control [25]. In the present study, regardless of the mild stunting of the DBM group, the concentration of leptin and adiponectin in the DBM group was similar to excess weight. In a study conducted with children aged 12 to 18 months, leptin concentrations and the leptin-adiponectin ratio were lower in children with stunting compared to controls. Leptin and adiponectin did not correlate with each other [26]. Leptin is an indicator of the amount of body fat, increasing concentration as fat accumulation occurs, but

adiponectin decreases in this condition [27]. Despite weight excess, the boys showed a negative correlation between adiponectin and insulin. This finding can be explained by the effect that adiponectin has in decreasing insulin resistance [28].

The main source of PAI-1 in obesity is white adipose tissue. In obese people, research has observed an intense correlation between high concentrations of PAI-1 and LDL [29]. This corroborates with the results found in this study, which observed a positive correlation with LDL and WC in boys.

Girls in the DBM group had lower LDL concentration and higher glucose compared to the overweight group. Increased glucose concentration in children with a DBM compared to controls has already been described [30], but not when compared to overweight without short stature, as described in the girls in the present study. However, there were no differences in HOMA-IR in both sexes in the groups in the present study.

A limitation of the present study is the low number of children and adolescents studied, because the double burden of malnutrition is a specific condition. To counteract this condition, all children and adolescents in the double burden group were matched for sex and age and from the same socioeconomic region. Another limitation of the study was not being able to identify girls with short stature as a result of short family stature, genetic factors or Turner syndrome. However, further studies with a larger sample are necessary for long-term assessment of this condition.

4. Materials and methods

Study design and population

The study has a cross-sectional design and was developed in 09 public schools in the city of João Pessoa, Brazil. An assessment of the nutritional status of 2.967 children and adolescents of both sexes, between 7 and 16 years of age, was carried out. Students were allocated into two groups, according to the following inclusion criteria: 1) Weight excess group (n=23), height-for-age (HAZ) > 0.0 and <2.0 Z score and body mass index-for-age BMI/I > 1.0 score Z; 2) Double burden of malnutrition group (n=22), HAZ < -1.0 Z score and BMI/I > 1.0 Z score. Forty-eight children and adolescents with DBM were invited to participate of this study, 19 children/ adolescents did not accept and 7 were excluded due chronic diseases. From

this selection, children with weight excess without mild stunting were invited matching age and sex in relationship to the double burden group.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Paraiba (CAAE 97686018.0.0000.5188) and all procedures were conducted following the Helsinki Declaration. All parents and participants signed the consent to participate of this research.

Anthropometric assessment

To evaluate the nutritional status, weight, height, sex and date of birth were collected. Participants were weighed on a digital electronic scale, with a capacity of up to 150 kg and an accuracy of up to 100 g. A standard portable stadiometer (alturexata; Minas Gerais, Brazil) was used to measure height with millimetre precision. All anthropometric measurements were obtained using the method described by Lohman, Roche and Martorell [31]. Nutritional status was calculated using AntroPlus v1.0.2 software (World Health Organization, Genova, Switzerland).

Waist (WC) and hip (HC) circumferences were obtained using an inelastic tape with an accuracy of 1 mm. The waist-to-hip ratio (WHR) was obtained by dividing the waist circumference by the hip in centimetres and the waist-to-height ratio (WHtR) found from dividing the waist circumference by height.

Biochemical analysis

Blood samples were collected after a 12-hour fasting. Glucose, triglycerides, total cholesterol and fractions were measured according to the manufacturer's recommendation (Bioclin Belo Horizonte, Brazil). Insulin and leptin were analysed by ELISA (Linco Research, St. Charles-MI, USA) and resistin, PAI-1 and adiponectin were measured using Multiplex kits (Linco Research Park Drive, St. Charles-MI, USA). The Metabolic Load Index was calculated using the sum of triglycerides and glucose [32] (EMERSON et al., 2016). HOMA-IR was calculated using according to Matthews et al [33]. The leptin / adiponectin ratio was calculated by dividing the leptin (in ng / mL) and adiponectin ($\mu\text{g/mL}$) [34].

Statistics

The normality of the variables was assessed using Shapiro-Wilk test. Anthropometric data were analysed by Student T test and showed as mean and standard deviation. Metabolic, hormonal and adipokine variables were analysed using the Mann Whitney test and showed as median and interquartile range. Spearman's correlation between adipokines and metabolic variables was applied. The level of statistical significance was set at 5%. All statistical analyses were performed using SPSS software (IBM version 20.0, Chicago, USA).

5. Conclusions

In conclusion, our results show an increase in the resistin concentration in boys and in the glucose concentration in girls with double burden of malnutrition. These findings indicate that stunting associated with excess weight can promote additional changes in adipokines compared to excess weight.

Author Contributions: A.L.S., A.R.F, M.D.C.P.F and V.J.B.M. conceived the study; J.K.G.P., R.C.S.M performed data collection and experiments, J.L.B.A contribute to the biochemical analysis. All authors analysed the data and revised the manuscript critically. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by Fundação de Amparo the Pesquisa of Estado de São Paulo (FAPESP, Brazil) - grant number 2018/04164-1. A.L.S. was supported by the CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) fellowship, number 302602/2018-6 and was responsible to obtained funding (FAPESP). J.K.G.P was supported by CAPES - Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel. Both institutes had no role in the design, analysis or writing of this manuscript.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Paraiba (CAAE 97686018.0.0000.5188) and all procedures were conducted following the Helsinki Declaration. All parents and participants signed the consent to participate of this research.

Informed Consent Statement: All parents and participants signed the consent to participate of this research.

Acknowledgements: The authors are grateful for the participation of all children and adolescents involved, as well as their parents and / or guardians.

Conflict of Interests: None of the authors has any conflicts of interest to declare.

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

BMI/I body mass index-for-age BMI/I

CAAE Presentation Certificate for Ethical Appreciation

DBM Double burden of malnutrition

HAZ Height-for-age

HC Circumference hip

HOMA-IR Homeostasis model assessment

LDL Low Density Lipoproteins

MLI Metabolic Load Index

PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1

WC Circumference Waist

WHR Waist-to-hip ratio

WHtR Waist-to-height ratio

WHO World Health Organization

References

1. POPKIN, B.M.; CORVALAN, C.; GRUMMER-STRAWN, L.M. Dynamics of the Double Burden of Malnutrition and the Changing Nutrition Reality. *The Lancet*. 2019, 395, 65-74.
2. FORD, N.D.; PATEL, S.A.; NARAYAN, K.M.V. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu. Rev. Public Health*, 2017, 38, 145–164.
3. UZÊDA, J.C.O. et al. Factors associated with the double burden of malnutrition among adolescents, National Adolescent School-Based Health Survey (PENSE 2009 and 2015). *PLoS ONE.*, 2019, 14, 6, 1-11.
4. BARQUERA, S. et. al. Coexistence of maternal central adiposity and child stunting in Mexico. *International Journal of Obesity*, 2007, 31, 601–607.

5. CALEYACHETTY, R. et al. The double burden of malnutrition among adolescents: analysis of data from the Global School-Based Student Health and Health Behavior in School-Aged Children surveys in 57 low- and middle-income countries. *Am J Clin Nutr.*, 2018, 108, 2, 414-424.
6. WHO. World Health Organization. WHO global database on child growth and malnutrition. 2018. Geneva: WHO.
7. MARTINS, V.J. B. *et al.* Long-Lasting Effects of Undernutrition. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2011, 8, 6, 1817-1846.
8. ABDELAAL, M.; LE ROUX, C.W.; DOCHERTY, N.G. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*, 2017, 5, 7, 161-173.
9. REYNOLDS, C. M.; VICKERS, M. H. The role of adipokines in developmental programming: evidence from animal models. *Journal of Endocrinology*, 2019, 242, T81-T94.
10. KANG, Y.E. et al. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *Plos One*, 2016, 11, 4, p.1-14.
11. KARSTOFT, K.; PEDERSEN, B.K. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunol and Cell Biol*, 2015, 94, 2, 146-150.
12. YE, J.; MCGUINNESS, O. P. Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2013, 304, 5, E466-77.
13. FONTES, V. S. et al. Analysis of the chemerin and resistin adipokines in children and adolescents. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2020, 66, 3, 300-306.
14. HUANG, X.; YANG, Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39, 607-615.
15. KAJI, H. Adipose Tissue-Derived Plasminogen Activator Inhibitor-1 Function and Regulation. *Comprehensive Physiology*, 2016, 6, 1873 - 1896.
16. MARTINS, P. A. et al. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their non-stunted counterparts: a prospective study. *British Journal of Nutrition*, 2004, 92, 819-825.
17. NIENABER, C. et al. Overfatness, stunting and physical inactivity are determinants of plasminogen activator inhibitor-1 activity, fibrinogen and thrombin-antithrombin complex in African adolescents. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2008, 19, 361-368.
18. WELLS, J. C. et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *The Lancet*, 2020, 395, 75-88.
19. NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*, 2014, 63, 4, 250-259.
20. ORDÓÑEZ-DÍAZ, M. D. et al. Plasma Adipokines Profile in Prepubertal Children with a History of Prematurity or Extrauterine Growth Restriction. *Nutrients*, 2020, 12, 4, 1201 - 1216.
21. MAKNI, E. et al. Correlation of Resistin with Inflammatory and Cardiometabolic Markers in Obese Adolescents with and without Metabolic Syndrome. *Obes Facts*, 2013, 6, 393-404.
22. EBERT, T. et al. Different Associations of Adipokines in Lean and Healthy Adults. *Horm Metab Res*, 2014, 46, 41-47.
23. OWECKI, M. et al. Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119, 2, 117-21.
24. IKEDA, Y. et al. Resistin regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 448, 129-133.
25. MARTINS, V. J. B. et al. Impact of nutritional recovery with linear growth on the concentrations of adipokines in undernourished children living in Brazilian slums. *British Journal of Nutrition*, 2014, 112, 937-944.
26. HOSSAIN, M. et al. Serum Adipokines, Growth Factors, and Cytokines Are Independently Associated with Stunting in Bangladeshi Children. *Nutrients*, 2019, 11, 1827-1843.

27. TAO, C.; SIFUENTES, A.; HOLLAND, W.L. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*, 2014, 28, 1, 43- 58.
28. PETTO, J et al. Adiponectina: Ação Metabólica e Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*, 2015, 28, 5, 424-432.
29. YILDIZ, S.Y. *et al.* Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *The Scient. World Journ.*, 2014, 2014, 1-11.
30. SANTOS, C. D. L. et al. Adolescents with Mild Stunting Show Alterations in Glucose and Insulin Metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010, 2010, 1-6.
31. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. *Human Kinetics: Champaign*, 1988, 3, 171-177.
32. EMERSON, S. R., et al. Summation of blood glucose and TAG to characterize the ‘metabolic load index’. *British Journal of Nutrition*, 2016, 116, 1553–1563.
33. MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28, 7, 412-419.
34. RASMUSSEN-TORVIK, L.J. et al. Associations of body mass index and insulin resistance with leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio across ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Annals of Epidemiology*, 2012, 22, 705-709.

APÊNDICE B

Autorização da Secretaria de Educação


**PREFEITURA DE
JOÃO
PESSOA**
PREFEITURA MUNICIPAL DE JOÃO PESSOA
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO E CULTURA
DIRETORIA DE GESTÃO CURRICULAR - DGC

DECLARAÇÃO

A Secretaria de Educação do Município de João Pessoa está ciente e autoriza a execução da pesquisa "Análise da função tireoidiana e da composição corporal em crianças e adolescente com baixa estatura leve e excesso de peso", a ser realizada pelo (a) mestrando (a) do Programa de Pós-Graduação EM Ciências da Nutrição **Rúbia Cartaxo Squizato de Moraes**, sob a orientação do Prof. Dr. Vinicius José Baccin Martins.

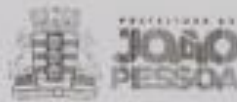
A pesquisa será realizada nas Unidades de Ensino citadas abaixo:

- Seráfico da Nóbrega;
- Lions Tambaú;
- Cônego João de Deus


Atenciosamente,

João Pessoa, 15 de outubro de 2018.


Gilson José de Aguiar
Diretor de Gestão Curricular
Mat. 25451-3



PREFEITURA MUNICIPAL DE JOÃO PESSOA
SECRETARIA DE EDUCAÇÃO E CULTURA
DIRETORIA DE GESTÃO CURRICULAR - DGC

João Pessoa, 19 de Março de 2019.

Senhor (a) Gestor (a),

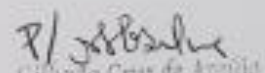
Estamos autorizando Rubia Cartaxo Squizato De Moraes, aluna do Programa de Pós-Graduação em Educação pela Universidade Federal da Paraíba a realizar uma pesquisa intitulada "Projeto Análise Da Função Tireoidiana e Da Composição Corporal Em Crianças E Adolescentes Com Baixa Estatura Leve E Excesso. Abaixo Nomes Das Escolas

- Conego Mathias Freire
- Padre Leonel Brizola
- Rodrigo Otávio
- João Gadelha
- Dom Helder Câmara
- Olfvio Ribeiro Campos
- Afonso Pereira

O Projeto é orientado pela Profª. Dr. Vinicius José Baccin Martins.

Certo de poder contar com a colaboração, agradeço antecipadamente.

Atenciosamente,


Gilson Cruz de Araújo
Diretor de Gestão Curricular
RUA 1000-3



APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a),

Vocês estão convidados a participar de uma pesquisa intitulada “Análise da função tireoidiana, composição corporal, leptina e grelina em crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso” que está sendo desenvolvida pelas pesquisadoras Rúbia Cartaxo Squizato de Moraes e Joicy Karla Grangeiro Pereira, alunas do Curso de Pós-graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal da Paraíba, sob a orientação do Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins.

Os objetivos do estudo são de analisar se crianças e adolescentes com coexistência de baixa estatura leve e excesso de peso apresentam alterações na função tireoidiana, composição corporal, concentração de insulina, leptina, grelina, adiponectina, PAI-1, resistina e vício alimentar em comparação com crianças saudáveis. Ocorre que tem sido descritas alterações da função tireoidiana e destes outros hormônios em crianças e adolescentes com excesso de peso. Por isso, a finalidade deste trabalho é contribuir para avaliar as consequências da baixa estatura leve e excesso de peso nestes hormônios.

Primeiramente seu filho será pesado e medido e avaliado quanto a sua composição corporal, por meio da bioimpedância e medição de dobras e circunferências corporais. Depois será coletada amostra de sangue para analisar os hormônios TSH, T4 e T3, leptina, grelina, das adipocinas adiponectina, PAI-1, resistina, bem como colesterol total e frações, glicose, insulina e triglicerídeos. Depois será preenchido um questionário socioeconômico, anamnese de criança/adolescente e questionário de vício alimentar.

Em relação aos procedimentos realizados poderá ocorrer, na coleta sanguínea, um pequeno desconforto pela picada da agulha e o risco de ocorrerem fraqueza e tonturas, que são eliminados após a criança ou adolescente tomar café da manhã. Sempre serão utilizados materiais descartáveis. A pesagem e medição não oferece nenhum risco à saúde do participante. A mensuração das dobras cutâneas pode gerar uma pequena pressão no local, devido à técnica utilizada para separar o tecido de gordura do músculo e ao uso do adipômetro.

Quanto aos benefícios da nossa pesquisa, a criança passará por avaliação laboratorial de hormônios importantes sem que a família arque com nenhum custo, serão orientadas e tratadas

quando apresentarem alguma alteração. As crianças também receberão orientação nutricional e serão encaminhadas para tratamento após a coleta dos dados. Estas ações podem contribuir para a melhoria da saúde das crianças. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, como também não haverá compensação financeira relacionada à participação de seu filho no estudo.

Solicitamos a sua colaboração para participar deste projeto juntamente com sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo.

Este documento visa cumprir todas as recomendações da resolução 466/12 que regulamenta a realização de pesquisas em seres humanos no Brasil. Esclarecemos que sua participação no estudo é voluntária e, portanto, o (a) senhor (a) não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pela pesquisadora. Caso decida não participar do estudo, ou resolver a qualquer momento desistir do mesmo, não sofrerá nenhum dano.

Os pesquisadores estarão à sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. O contato da pesquisadora Rúbia é 3216-7417, o de Joicy Karla 83 99995-8017 é localizado no Departamento de Nutrição da UFPB e do professor Vinícius é 3216-7246, situado no Departamento de Fisiologia e Patologia da UFPB. O telefone do comitê de ética é (83) 3216-7791 e localiza-se no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB – E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br.

Diante do exposto, declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados. Estou ciente que receberei uma cópia desse documento.

Assinatura do Participante da Pesquisa
ou Responsável Legal



Espaço para impressão
dactiloscópica

Assinatura da Testemunha

Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa intitulada: “Análise da função tireoidiana, composição corporal, leptina e grelina em crianças e adolescentes com baixa estatura leve e excesso de peso”. Na qual pretendemos analisar se crianças e adolescentes com coexistência de baixa estatura leve e excesso de peso apresentam alterações na função tireoidiana, composição corporal, concentração de insulina, leptina, grelina, adiponectina, PAI-1, resistina e vício alimentar em comparação com crianças saudáveis. Ocorre que tem sido descrita alterações da função tireoidiana e destes outros hormônios em crianças e adolescentes com excesso de peso. Por isso, a finalidade deste trabalho é contribuir para avaliar as consequências da baixa estatura leve e excesso de peso nestes hormônios.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: primeiramente você será pesado e medido e avaliado quanto a composição corporal através de dois métodos: a bioimpedância e medição de dobras e circunferências. Depois será coletado amostra de sangue para analisar os hormônios TSH, T4 e T3, as adipocinas adiponectina, PAI-1 e resistina, bem como colesterol total e frações, glicose, insulina e triglicerídeos. Depois serão preenchidos os questionários socioeconômico, de anamnese da criança/ adolescente e de vício alimentar. É necessário à sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica. Por ocasião da publicação dos resultados, seu nome será mantido em sigilo.

Em relação aos procedimentos realizados poderá ocorrer, na coleta sanguínea, um pequeno desconforto pela picada da agulha e o risco de ocorrerem fraqueza e tonturas, que são eliminados após a criança ou adolescente tomar café da manhã. Sempre serão utilizados materiais descartáveis. A pesagem e medição não oferece nenhum risco à saúde do participante. A mensuração das dobras cutâneas pode gerar uma pequena pressão no local, devido à técnica utilizada para separar o tecido de gordura do músculo e ao uso do adipômetro. Quanto aos benefícios da nossa pesquisa, o participante passará por avaliação laboratorial de hormônios importantes sem que a família arque com nenhum custo, serão orientadas e tratadas quando apresentarem alguma alteração. As crianças também receberão orientação nutricional e serão encaminhadas para tratamento após a coleta dos dados. Estas ações podem contribuir para a melhoria da saúde das crianças.

Para participar desta pesquisa, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias: uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os pesquisadores estarão à sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa. O contato da pesquisadora Rúbia é 3216-7417, o de Joicy Karla é 83 99995-8017, localizado no Departamento de Nutrição da UFPB e do professor Vinícius é 3216-7246, situado no Departamento de Fisiologia e Patologia da UFPB. O telefone do comitê de ética é (83) 3216-7791 e localiza-se no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba Campus I - Cidade Universitária - 1º Andar – CEP 58051-900 – João Pessoa/PB – E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ **(se já tiver documento)**, fui informado (a) dos objetivos da presente pesquisa, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, e o meu responsável poderá modificar a decisão de participar se assim o desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar dessa pesquisa. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

João Pessoa, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do (a) menor

Assinatura do (a) pesquisador (a)

APÊNDICE E

Anamnese da criança/ adolescente

Nome: _____ Gênero: ()Mas. ()Fem.
 Data de nascimento: __/__/____ Idade: _____ anos.
 Nome da escola: _____
 Ano escolar _____ Período em que permanece na escola ()Manhã ()Tarde () Integral.

Histórico clínico:

Tem ou teve doença no coração (sopros) ()Sim ()Não. Qual(is)? _____

Tem ou teve doença respiratória (bronquite ou pneumonias) ()Sim ()Não. Qual(is)? _____

Tem ou teve doença nos rins ()Sim ()Não. Qual (is)? _____

Tem ou teve doenças do estômago ou intestino (diarreias, sangue nas fezes) ()Sim ()Não.
 Qual (is)? _____

Esteve doente nos últimos 15 dias? ()Sim ()Não. Quando? _____

Foi ao médico? ()Sim ()Não. Se sim qual(is) o(s) diagnóstico(s) _____

Fez uso de algum medicamento nos últimos 15 dias? ()Sim ()Não. Se sim, quando e qual (is) medicamento (s)? _____

Faz uso de medicamento (s) atualmente? ()Sim ()Não. Qual (is)? _____

Se sim, tomará por mais quanto tempo? _____

Antecedentes familiares:

	Sim	Não	Grau de parentesco
Hipertensão	()	()	
Cardiopatía	()	()	
Diabetes	()	()	
Pais ou irmãos c/ DEP/Obesidade	()	()	
AVC/ IAM	()	()	
Outras	()	()	

Avaliação antropométrica:

Peso: _____ kg	CB: _____/_____ cm	DCB: _____/_____ mm
Estatura: _____ cm	CC: _____/_____ cm	DCT: _____/_____ mm
IMC: _____ kg/m ²	CQ: _____/_____ cm	DCSE: _____/_____ mm
Estado Nutricional: _____	CP: _____/_____ cm	DCP: _____/_____ mm
Classif. da Estatura: _____	RCQ: _____	%Massa magra: _____%
Grupo: _____	RCE: _____	%Massa de gordura: _____%

APÊNDICE F
Questionário socioeconômico

Identificação da criança/ adolescente: **Data:** ____/____/____

Sexo: Masculino () Feminino () Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

Endereço: _____

Bairro: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Nome do (a) responsável da criança: _____

Data de nascimento do (a) responsável: ____/____/____

Estado civil:

() casado (a)

() desquitado (a)/ separado (a)

() viúvo (a)

() solteiro (a)

() outros

Caracterização do domicílio:

- Tipo de construção: OBS: _____

 () Madeira _____
 () Mista _____
 () Alvenaria _____
 () Outro _____
- N° de Cômodos: _____ Especifique: _____ (n° quartos, etc).|
- N° de pessoas na casa: _____

Escolaridade da mãe e do pai ou responsáveis:

- Até que ano escolar você estudou? (completo) _____

Avaliação econômica:

- Qual é a renda da sua família? _____
- Recebe auxílio do governo? Sim () Não () Qual é o valor? _____

ANEXOS

ANEXO A – Artigo publicado com dados do projeto



British Journal of Nutrition, page 1 of 8
© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press on behalf of The Nutrition Society

doi:10.1017/S0007114521000313

Food addiction symptoms and metabolic changes in children and adolescents with the double burden of malnutrition

Rúbia Cartaxo Squizzato de Moraes^{1*}, Ana Lydia Sawaya², Anne Caroline Alves Vieira¹, Joicy Karla Grangeiro Pereira¹, José Luiz de Brito Alves¹, Micaelle Oliveira de Luna Freire³, Andrea Rocha Filgueiras² and Vinícius José Baccin Martins⁴

¹Department of Nutrition, Federal University of Paraíba, UFPB, Paraíba, Brazil

²Department of Physiology, University of São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brazil

³Department of Biotechnology, Federal University of Paraíba, UFPB, Paraíba, Brazil

⁴Department of Physiology and Pathology, Federal University of Paraíba, UFPB, Paraíba, Brazil

(Submitted 21 August 2020 – Final revision received 16 December 2020 – Accepted 19 January 2021)

Abstract

The double burden of malnutrition (DBM) has been described in many low-/middle-income countries. We investigated food addiction, thyroid hormones, leptin, the lipid/glucose profile and body composition in DBM children/adolescents. Subjects were allocated into groups according to nutritional status: control (C, *n* 28), weight excess (WE, *n* 23) and DBM (WE plus mild stunting, *n* 22). Both the DBM and WE groups showed higher mean insulin concentrations than the control (DBM = 57.95 (95 % CI 47.88, 70.14) pmol/l, WE = 74.41 (95 % CI 61.72, 89.80) pmol/l, C = 40.03 (95 % CI 34.04, 47.83) pmol/l, *P* < 0.001). WE and DBM showed more food addiction symptoms than the control (3.11 (95 % CI 2.33, 3.89), 3.41 (95 % CI 2.61, 4.20) and 1.66 (95 % CI 0.95, 2.37)). In DBM individuals, addiction symptoms were correlated with higher body fat and higher insulin and leptin levels. These data provide preliminary evidence consistent with the suggestion that DBM individuals have a persistent desire to eat, but further studies are required to confirm these results in a larger study. These hormonal changes and high body fat contribute to the development of diabetes in long term.

Key words: Double burden of malnutrition: Food addiction: Leptin: Thyroid: Insulin

Low- and middle-income countries are undergoing a rising prevalence of weight excess (WE), although a large prevalence of undernutrition is still present⁽¹⁾. Together, WE or undernutrition affects almost 2.5 billion people worldwide⁽²⁾.

The co-existence of undernutrition and WE is defined as the double burden of malnutrition (DBM) and occurs either in the same individual, within a family or in a population⁽³⁾. The DBM has been reported in Latin America^(4–6), Eastern Europe⁽⁷⁾, Southeast Asia^(8,9) and Africa^(10,11), especially sub-Saharan Africa⁽¹²⁾. In Brazil, a prevalence of 0.3 % DBM was found, especially among adolescents older than 14 years⁽¹³⁾.

It is well known that undernutrition or WE is accompanied by profound endocrine changes. For example, undernutrition is associated with a decrease in insulin⁽¹⁴⁾, leptin and thyroid hormone concentrations^(15,16). It is believed that the decrease in these hormones aims to reduce energy expenditure. In contrast, WE increases insulin⁽¹⁷⁾, leptin⁽¹⁸⁾ and thyroid hormones⁽¹⁹⁾. Some authors have suggested that the increase in leptin and thyroid

hormones could counteract the excess energy stored and facilitate increased expenditure^(20,21).

Profound metabolic consequences as a result of these endocrine changes are well known. For example, increases in glucose⁽²²⁾ and TAG⁽²³⁾ have been described in obese children. In contrast, the glucose concentration may be normal in stunted children⁽¹⁴⁾ but is decreased among more severe cases of undernutrition⁽²⁴⁾. Increased insulin sensitivity occurs in this condition⁽¹⁴⁾. A new way to analyse alterations in glucose and TAG called the metabolic load index (MLI) has recently been proposed⁽²⁵⁾. This index is a way to express the metabolic challenge faced by cells, as it is known that high metabolic loads can predispose cells to diseases⁽²⁶⁾.

There is increasing evidence that the consumption of hyperpalatable foods is associated with symptoms of food addiction^(26,27). One study indicated that adults with a positive score for food addiction have more difficulties losing weight and maintaining health status⁽²⁸⁾, representing an additional risk

Abbreviations: BMI/A, BMI for age; DBM, double burden of malnutrition; HAZ, height-for-age Z-score; MLI, metabolic load index; WE, weight excess; WHtR, waist-to-height ratio.

*Corresponding author: R. C. S. de Moraes, email: rubiacartaxo@gmail.com

ANEXO B – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE

UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA FUNÇÃO TIREOIDIANA, COMPOSIÇÃO CORPORAL, LEPTINA E ADIPOCINAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BAIXA ESTATURA LEVE E EXCESSO DE PESO

Pesquisador: Vinícius José Bacchi Martins

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 97686018.0.0000.5188

Instituição Proponente: Centro De Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.715.766

Apresentação do Projeto:

Trata-se de avaliar a ementa cujo objetivo é: Justificativa da Emenda:

Serão realizadas novas análises de adipocinas que não foram incluídas no projeto inicial. Estas adipocinas são adiponectina, resistina e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e são importantes para avaliar a função do tecido adiposo na condição de baixa estatura e excesso de peso, complementando a leptina que já foi inserida no projeto. Vale destacar que a partir da coleta de sangue já contemplada neste projeto pode-se fazer a análise destas adipocinas não sendo necessária nenhum exame ou punção adicional. Adicionada ao projeto de pesquisa em apreciação pelo comitê de ética em pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar se crianças e adolescentes com coexistência de baixa estatura leve e excesso de peso apresentam alterações na função tireoidiana, composição corporal, concentração de insulina, leptina, grelina e vício alimentar em comparação com crianças saudáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Em relação aos procedimentos realizados, nenhum deles oferece riscos à saúde do participante. Na coleta de sangue, existe um pequeno desconforto pela picada da agulha e o risco

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 3.715.788

de ocorrerem fraqueza e tonturas, que são eliminados após a criança ou adolescente tomar café da manhã. Sempre serão utilizados materiais descartáveis. A avaliação por bioimpedância se dá pela passagem de uma corrente elétrica no

corpo que é imperceptível e inofensiva. A única recomendação é a de que o participante não tenha objetos metálicos como, adornos, brincos, colares ou relógios, próximos ao corpo no momento da avaliação. A mensuração das dobras cutâneas pode gerar uma pequena pressão no local, devido à técnica utilizada para separar o tecido de gordura do músculo e ao uso do adipômetro.

Benefícios: Quanto aos benefícios da nossa pesquisa, a criança passará por avaliação laboratorial de hormônios importantes sem que a família arque com nenhum custo, serão orientadas e tratadas quando apresentarem alguma alteração. As crianças também receberão orientação nutricional e serão encaminhadas para tratamento após a coleta dos dados. Estas ações podem contribuir para a melhoria da saúde das crianças. De acordo com o nosso conhecimento, há carência de estudos demonstrando as adaptações que ocorrem nesta condição de dois extremos que é a dupla-carga. Assim, o estudo destes hormônios, juntamente com a grelina e leptina, que tem sido associado à manutenção do balanço energético, irá contribuir para o esclarecimento desta condição metabólica bem como fundamentar estratégias para tratamento futuro, uma vez que se construa a base fisiológica da dupla-carga."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal, com crianças e adolescentes de 7 a 15 anos, de ambos os sexos, serão recrutados por meio de busca ativa em escolas públicas do município de João Pessoa/PB. Envolvendo 55 indivíduos em cada grupo. Que farão avaliação nutricional e antropométrica, de consumo e bioquímicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto em tela se encontra bem instruído de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Recomendações:

Recomenda-se manter a metodologia proposta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovada a emenda inserida ao projeto de pesquisa do Professor Dr. Vinícius José Baccin Martins do Departamento de Fisiologia Patologia do Centro de Ciências da Saúde da UFPB.

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N
Bairro: CASTELO BRANCO CEP: 58.051-900
UF: PB Município: JOÃO PESSOA
Telefone: (83)3218-7791 Fax: (83)3218-7791 E-mail: comitedeetica@cca.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 3.715.766

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_144939_9_E1.pdf	01/11/2019 13:32:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_CEP_submissao_EM_ENDA.pdf	01/11/2019 13:30:52	Vinicius José Baccin Martins	Aceito
Outros	alteracoes_.docx	08/11/2018 16:43:43	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2924622.pdf	08/11/2018 16:22:29	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Cronograma	Cronograma_de_atividades.docx	08/11/2018 16:22:06	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Orçamento	Orcamento_detalhado.docx	08/11/2018 16:21:52	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Outros	Digitalizado_Lab.pdf	08/11/2018 16:20:07	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Outros	Digitalizado_SecEdu.pdf	08/11/2018 16:19:21	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento_CEP_novo.docx	08/11/2018 16:17:56	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_novo.docx	08/11/2018 16:17:44	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
D Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_projeto_DFP.pdf	08/11/2018 15:53:32	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Folha de Rosto	Digitalizado_folha_de_rosto.pdf	05/09/2018 11:24:14	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito
Outros	Questionario_de_vicio_alimentar.docx	03/09/2018 16:15:06	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Aceito

Endereço: UNIVERSITÁRIO S/N

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-900

UF: PB

Município: JOÃO PESSOA

Telefone: (83)3218-7791

Fax: (83)3218-7791

E-mail: comitedetica@ccs.ufpb.br

**UFPB - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DA PARAÍBA**



Continuação do Parecer: 3.715.788

Outros	Questionario_anamnese_da_crianca_ad olescente.docx	03/09/2018 16:13:32	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Acelto
Outros	Questionario_socioeconomico.docx	03/09/2018 16:11:54	RUBIA CARTAXO SQUIZATO DE MORAES	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 20 de Novembro de 2019

Assinado por:

**Ellane Marques Duarte de Sousa
(Coordenador(a))**

Endereço: UNIVERSITARIO SN

Bairro: CASTELO BRANCO

CEP: 58.051-000

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)3216-7791

Fax: (83)3216-7791

E-mail: comitedeetica@ccs.ufpb.br