

ANA PAULA GROTTI CLEMENTE

**Alterações metabólicas em pré-adolescentes e adolescentes
com déficit de estatura**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo –
Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

São Paulo

2011

ANA PAULA GROTTI CLEMENTE

**Alterações metabólicas em pré-adolescentes e adolescentes
com déficit de estatura**

Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção
do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Lydia Sawaya

São Paulo

2011

Ficha Catalográfica

Clemente, Ana Paula Grotti

Alterações metabólicas em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura. / Ana Paula Grotti Clemente.-- São Paulo, 2011. 138f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Endocrinologia Clínica.

Título em inglês: Metabolic alterations in pre-adolescents and adolescents with mild stunting

1. Adolescentes. 2. Síndrome X metabólica. 3. Estado nutricional. 4. Sobrepeso. 5. Desnutrição.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA

Chefe da disciplina e Coordenadora do Programa de Pós- Graduação:

Profa. Dra. Regina Célia Mello Santiago Moisés

ANA PAULA GROTTI CLEMENTE

**Alterações metabólicas em pré-adolescentes e adolescentes
com déficit de estatura**

Presidente da banca: Profa. Dra. Ana Lydia Sawaya

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Claudio Leone

Profa. Dra. Regina Mara Fisberg

Profa. Dr. Ana Raimunda Dâmaso

Profa. Dra. Maria do Carmo Pinho Franco

SUPLENTES

Profa. Dra. Telma Maria de Menezes Toledo

Profa. Dra. Fátima Lúcia de Carvalho Sardinha

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, a Deus, que me iluminou durante toda minha vida; e aos adolescentes que participaram desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Embora uma tese seja, pela sua finalidade, acadêmica, há contribuições de natureza diversa que não podem e nem devem deixar de ser realçadas.

À Profa. Ana Lydia Sawaya, pela orientação ao longo de toda a realização deste trabalho, pelos ensinamentos, incentivos, contribuições científicas, apoio, compreensão, paciência e principalmente pela amizade, que espero manter por toda a vida.

À toda minha família, pelo apoio, paciência, investimento e amor recebido, em especial aos meus pais, José Carlos e Sônia Maria, meus irmãos André, Luciana, Andrea, Maria Fernanda e João Lourenço. Amo vocês.

À minha querida amiga, companheira de laboratório e “cunhada” Mônica, que sempre me apoiou em todos os momentos de dificuldade e alegria.

Às minhas amigas, Carla Danusa da Luz Santos e Mariana Belluca Fachim Fernnades que sempre acompanharam-me, incentivando e, sobretudo apoiando-me inigualavelmente em todos os momentos.

Aos meus queridos amigos e “cunhados” Sérgio e Gian que sempre me incentivaram e apoiaram durante todo o doutorado;

Às minhas amigas pelos maravilhosos momentos de aprendizagem, e descontração; Ana Elisa, Carol, Cíntia, Fernanda, Thaís e mais tantos outros os quais, peço desculpas por não estarem aqui, porém terão seus lugares, eternamente, guardados em meu coração.

Aos colegas de laboratório Vinicius e Anna Carolina pelas suas inúmeras ajudas e companhia.

À Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro e à funcionária Geni, da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP, pela realização do DXA.

Aos colegas do laboratório de Fisiologia da Nutrição e, em especial, à Ana Lúcia C. Santos, que sempre foram companhias agradáveis no dia a dia.

Às secretarias da Pós Graduação em Endocrinologia Clínica Amaryllis e Yeda que sempre me ajudaram.

Às Professoras Dra. Claudia Oller do Nascimento, Dra. Lila Missae Oyama, Dra. Eliane Beraldi Ribeiro, Dra. Vera Lúcia Flor Silveira e Dra. Ana Raimunda Dâmaso pelas conversas agradáveis e incentivos perante os momentos de dificuldades. Também dedico a todos os outros mestres e doutores que investiram seu tempo, nesta maravilhosa arte do ensino. O meu sincero respeito e admiração, a todos vocês.

À todos os funcionários do Cren - Centro de Recuperação e Educação Nutricional, em especial, Malu, Gisela, Maria Paula e Sr. Carlos (motorista), cuja dedicação e paciência muitas vezes ultrapassaram suas funções rotineiras para poder atender nossas necessidades.

À todas as famílias que participaram deste estudo, por sua imensa colaboração e por todo o carinho com que sempre me receberam.

E, enfim, à Fapesp – Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo pelo apoio financeiro ao longo de toda minha formação.

Sumário

Dedicatória.....	6
Agradecimentos.....	7
Resumo.....	11
1. Fundamentação Científica.....	14
1.1. Desnutrição.....	15
1.2. Coexistência entre Desnutrição e Obesidade.....	17
1.3. Desnutrição e Alteração na Composição Corporal.....	21
1.4. Desnutrição e Metabolismo de Glicose e Insulina.....	23
1.5. Desnutrição e Alteração na Pressão Arterial.....	25
1.6. Déficit de estatura.....	27
2. Objetivos.....	30
3. Método.....	32
3.1. Desenho do estudo.....	33
3.2. Critérios de Inclusão/ Não- inclusão no estudo.....	33
3.3. Protocolo Experimental.....	34
3.4. Localização da área do estudo.....	34
3.5. Antropometria.....	36
3.6. Estadiamento Puberal.....	36
3.7. Pressão Arterial.....	37
3.8. Composição Corporal.....	37
3.9. Perfil Lipídico.....	38
3.10. Perfil Glicídico e Insulinêmico.....	38
3.11. Questionário Socioeconômico.....	39
Referências Bibliográficas.....	40

4. Resultados.....	49
Artigo 1.....	50
Mild stunting is associated with higher body fat: study of a low-income population	
Artigo 2.....	75
Higher blood pressure among mild stunting overweight adolescents.	
Artigo 3.....	98
Waist Circumference as a Marker for Screening Mildly Stunted Children and Adolescents at Risk of Metabolic Disorders	
5. Considerações Finais.....	125
Anexos.....	128
Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	129
Anexo 2 - Questionário Socioeconômico.....	132
Anexo 3- Parecer do Comitê de Ética Institucional.....	136

Resumo

Estudos têm mostrado que exposições a efeitos nutricionais adversos no início da vida, evidenciados pelo déficit de crescimento, são particularmente importantes, uma vez que a plasticidade dos tecidos em fases de crescimento e desenvolvimento molda a maneira pela qual o organismo responderá aos desafios ao longo da vida. Assim, este processo de remodelação causa alterações na estrutura e função dos tecidos e órgãos, levando a diversas desordens fisiológicas. A desnutrição moderada /grave em crianças e adolescentes, independentemente do peso ao nascer, está associada ao aumento da susceptibilidade de acúmulo de gordura corporal, em especial gordura abdominal, menor taxa de oxidação de gordura, menor gasto energético de repouso e pós-prandial, aumento de pressão arterial sistólica e diastólica e menor produção de insulina pelas células pancreáticas. De acordo com os mais recentes padrões da OMS, indivíduos que apresentam Z score de estatura-para-idade e peso-para-idade no intervalo de -2 a -1 são considerados normais, e isso difere das normas anteriores que consideraram escores Z entre esses limites desnutrição leve. Diante dessas evidências a presente tese, teve como objetivos estimar o perfil de alterações metabólicas (pressão arterial, insulina, glicemia, colesterol-total, HDL-c, LDL-c) em pré-adolescentes e adolescentes de acordo com o indicador de estatura; avaliar a relação entre circunferência da cintura e as alterações metabólicas, de forma a identificar os valores críticos de risco para os dois grupos: com e sem déficit de estatura; e também estimar a diferença do perfil dessas alterações nos pré-adolescentes e adolescentes de acordo com o estadiamento puberal. Para isso foi realizado um estudo transversal, cuja população foi constituída por uma amostra de pré-adolescentes e adolescentes de ambos os sexos (n=310), de baixa renda, moradores da zona sul do município de São Paulo, divididos em 2 grupos com déficit de estatura e estatura normal. Foram levantadas as informações: 1) condição sócio-econômica, obtida

por um questionário padrão; 2) estado nutricional, mensurado através de antropometria (peso, estatura, circunferência da cintura); 3) composição corporal, avaliada por DXA; 4) pressão arterial; 5) perfil lipídico e glicídico. Nossos dados mostraram pela primeira vez que a utilização do ponto de corte entre < -1 e ≥ -2 para o indicador estatura/idade permite identificar alterações metabólicas relacionadas à síndrome metabólica em pré-adolescentes e adolescentes. Observou-se no grupo com déficit de estatura maiores médias de gordura abdominal e insulina plasmática, independentemente do peso. Os indivíduos com déficit de estatura e sobrepeso apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica quando comparados àqueles com estatura normal. A pressão arterial sistólica mostrou-se fortemente associada com gordura abdominal no grupo com déficit de estatura. Os grupos de estatura mostraram associações significantes entre insulina plasmática e circunferências da cintura. A análise da curva ROC mostrou diferentes pontos de corte para circunferência da cintura entre os grupos de estatura. Para os sujeitos com déficit de estatura o ponto de corte encontrado foi de 58,25 cm e para os sujeitos com estatura normal foi 67,2 cm. Os resultados encontrados na presente tese mostraram que, na população com déficit de estatura analisada, houve alterações metabólicas semelhantes às encontradas em indivíduos com desnutrição moderada/grave. Sendo fundamental, portanto, o tratamento e o diagnóstico dos adolescentes com desnutrição leve, a fim de evitar ou minimizar as consequências negativas na vida adulta.



Van Gogh - Starry Night over the Rhone

“Os pescadores sabem que o mar é perigoso e que a tempestade é terrível, mas eles nunca julgaram esses perigos como razão suficiente para permanecer em terra.”

Vincent Van Gogh

1. Fundamentação Científica

1.1. Desnutrição

No Brasil e no mundo, os últimos cinquenta anos do século XX foram marcados pelas seguintes características: intenso crescimento das cidades (urbanização); mudança na estrutura etária populacional e no padrão de morbi-mortalidade; emancipação da mulher e sua entrada no mercado de trabalho, crescimento econômico, aumento da escolaridade, redução do trabalho no setor primário e ampliação da cobertura dos serviços básicos de saúde. Neste mesmo período, o Brasil passou por um processo marcante de êxodo rural, no qual mais de 80% da população passaram a viver em áreas urbanas; as taxas de fecundidade foram reduzidas de mais de seis filhos por mulher para menos de dois; a educação primária foi universalizada; e a expectativa de vida ao nascer aumentou cerca de cinco anos por década¹.

Em íntima interação com esse cenário, observaram-se modificações expressivas no estado nutricional da população, com coexistência de desnutrição, déficit de peso/estatura e excesso de peso. Conjuntamente a esse quadro ocorreram modificações no padrão alimentar, com inclusão progressiva de alimentos processados em detrimento dos básicos.

O estado nutricional de uma população é fortemente influenciado pela condição socioeconômica. Além disso, fatores ligados às características familiares, condições de habitação e cuidados de saúde também são de grande importância, sendo as causas mais comuns de desnutrição infantil a falta de cuidados adequados no pré-natal, ganho de peso na gestação deficiente, desmame inadequado (precoce ou associado à alimentação complementar inadequada), baixa escolaridade materna, alimentação inadequada em qualidade e quantidade e frequência alta de infecções².

Dados de quatro inquéritos nacionais realizados durante os últimos 33 anos mostraram uma redução na prevalência de baixa estatura (definido como estatura para

idade abaixo de -2 escores Z dos padrões da OMS)³, de 37.1% em 1974-75 para 7,1% em 2006-2007. No entanto, há variação na prevalência de baixa estatura conforme o extrato socioeconômico familiar. Em 1974-75 crianças de famílias pertencentes ao quintil mais baixo de riqueza tinham 4,9 vezes mais chances de serem desnutridas que aquelas cujas famílias estavam no quintil mais elevado. Essa razão se elevou para 7,7 vezes em 1989, estabilizou-se ao redor de 6,6 vezes em 1996 e reduziu marcadamente para 2,7 vezes em 2007-2008. Contudo, apesar de todo o progresso ocorrido nesse período, a prevalência de baixa estatura no Brasil ainda é três vezes maior que a encontrada em outras populações bem nutridas¹.

Diante dessa situação, atualmente há uma grande preocupação com a situação de indivíduos moradores de áreas urbanas pobres, em especial favelas. O número de indivíduos nessas condições de moradia tem aumentado em todo mundo, inclusive no Brasil. Segundo levantamento publicado no Jornal O Estado de São Paulo, em 2009, com base no banco de dados da Secretaria Municipal da Habitação (Sehab), o número de favelas caiu pela primeira vez na história da cidade de São Paulo. Após o crescimento vertiginoso nas décadas de 80 e 90 e a estabilidade nos últimos dez anos, as invasões sofreram agora uma leve e inédita queda – em 2008 eram 1641 favelas e em 2009 foram contabilizadas 1636 favelas. Os motivos passam pela falta de novos terrenos para a criação de ocupações e pela desapropriação de favelas na capital. Ainda assim, o cenário não é otimista, uma vez que o número de habitantes nestas continua crescendo, num ritmo quase duas vezes superior à da média paulistana. Hoje, conforme a Sehab, são cerca de 1.3 milhão de pessoas em favelas, número que cresce 3.7% ao ano⁴. Segundo especialistas, a população favelada cresce, pois as famílias não conseguem romper com o ciclo da submoradia – assim, filhos saem de casa para ir morar em outro barraco, em outra invasão⁴.

A combinação entre pobreza, superpopulação, problemas ambientais e estresse relacionado com instabilidade social e insegurança está associada a uma série de problemas urbanos de saúde, em particular, a uma alta prevalência de coexistência de diferentes distúrbios nutricionais associada às alterações metabólicas decorrentes desse processo.

1.2. Coexistência entre Desnutrição e Obesidade

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem aumentado exponencialmente. Estima-se que cerca de 1.5 bilhão de adultos e 200 milhões de crianças em idade escolar sejam acometidos em todo o mundo, tornando esta geração a primeira com uma expectativa de vida inferior que a de seus pais^{5,6}. No passado, a obesidade foi encontrada apenas em populações ricas com abundância na ingestão de energia, contudo, atualmente a obesidade está associada à baixa estatura em países em desenvolvimento e com alta insegurança alimentar⁷. De fato, tem sido descrita a coexistência de baixo peso corporal e / ou baixa estatura e obesidade em populações pobres na Ásia, África e, sobretudo, na América Latina⁸⁻¹⁰.

Na última Pesquisa de Orçamento Familiar realizada no Brasil (2008-2009)¹¹ a avaliação do estado nutricional da população de adolescentes levou em conta apenas o índice antropométrico IMC-para-idade. O índice estatura-para-idade na adolescência não foi utilizado neste estudo uma vez que reflete tanto o desempenho do crescimento linear durante a infância quanto o ritmo do crescimento antes e após a puberdade. No entanto, neste mesmo levantamento, quando se avaliou o estado nutricional da população de menores de 5 anos de idade construiu-se uma distribuição de referência com base nas medidas de estatura de crianças pertencentes às famílias com renda mensal superior a um salário mínimo *per capita*, assumindo-se como premissa a

independência entre precisão das mensurações e condição socioeconômica das crianças. Com o emprego dessa distribuição, doravante denominada referência “renda > 1 SMPC”, foram recalculados os índices estatura-para-idade de todas as crianças menores de 5 anos estudadas pela POF 2008-2009. A referência “renda > 1 SMPC” descreve a distribuição esperada da altura nas condições de precisão das mensurações observadas na POF 2008-2009 e sempre que o crescimento infantil não tenha sido comprometido pelas condições adversas de alimentação e saúde usualmente associadas à pobreza. Contudo, este estudo apresenta uma grande limitação, uma vez que a renda acima de um salário mínimo *per capita* excede em duas a quatro vezes as linhas de pobreza usualmente utilizadas no Brasil¹².

Vale ressaltar que se a POF 2008-2009 empregasse a referência da OMS³ e considerasse a influência do fator socioeconômico sobre o estado nutricional do indivíduo, a estimativa da prevalência de baixa estatura na faixa etária de cinco anos seria de 11,9% contra os 6% encontrada através dos ajustes para distribuição de renda¹¹. Dessa forma, fica evidente que as prevalências de baixa estatura nessa faixa etária que, sabidamente, reflete o desempenho do crescimento linear durante a infância, não apresentaram uma tendência de declínio do indicador neste último levantamento nacional. Ao contrário, quando foi analisada a estatura mediana de crianças de 0 a 5 anos de idade, o levantamento no período 2002-2003, observou que mesmo após passados 15 anos em relação à última pesquisa de referência, ou seja, a PNSN, os dados disponibilizados pela POF 2002-2003, estariam apontando para uma piora, ou, na melhor das hipóteses, uma estagnação no crescimento da estatura mediana para esta faixa etária¹³.

Historicamente nos bolsões de pobreza observam-se porcentagens de baixa estatura e sobrepeso muito acima das médias nacionais. Um dos primeiros estudos sobre

populações pobres urbanas foi realizado no final da década de 90, no Brasil¹⁴. Para atender a esse objetivo foi realizado um censo para investigar o perfil sócio-econômico e estado nutricional de 2.411 moradores de favelas em São Paulo. Encontrou-se uma prevalência de desnutrição de 30% em crianças (0-10 anos) e 15% de obesidade em adultos (>18 anos). Nove por cento das casas apresentaram pelo menos um morador com baixo peso e / ou baixa estatura e um indivíduo obeso.

Estudo realizado com população de baixa renda em Alagoas (Maceió), o Estado mais pobre do Brasil, encontrou uma coexistência entre desnutrição e sobrepeso em adultos¹⁵. Indivíduos do sexo masculino mostraram prevalências de 16% de desnutrição e 15.9% de sobrepeso, ao passo que em mulheres, as prevalências de desnutrição e sobrepeso foram de 22,1% e 23.1%, respectivamente. Além disso, nesse mesmo estudo foi observada uma coexistência de desnutrição e sobrepeso no mesmo indivíduo, caracterizada por baixa estatura concomitante com sobrepeso. Nas mulheres com baixa estatura, a prevalência de sobrepeso/obesidade foi de 34.9% enquanto nas mulheres com estatura normal foi de 31,3%. A mesma associação foi encontrada no sexo masculino, embora com uma menor prevalência de sobrepeso/obesidade. Nestes, a prevalência foi de 24.5% na baixa estatura e 14.8% na estatura normal.

Em outro estudo¹⁶, foi avaliada a relação entre a ingestão de alimentos e o estado nutricional de adultos. Os autores descreveram que o consumo médio de energia foi 37% abaixo da recomendação diária de alimentação (RDA) e, após o ajuste para a atividade física e baixa estatura, os valores foram 30% menores da recomendação, o que equivale à porcentagem de consumo calórico de populações desnutridas. Entre o grupo com baixa estatura, homens desnutridos apresentaram uma tendência de menor consumo de energia (5882 kJ), em comparação aos obesos (7226 kJ). Por outro lado, entre as mulheres com baixa estatura, não houve relação entre consumo de energia e

estado nutricional, uma vez que o consumo de energia encontrado foi semelhante para as mulheres com baixo peso e obesas, 4.527 kJ e 4.686 kJ, respectivamente. Os autores concluíram que a obesidade encontrada nos indivíduos com baixa estatura não poderia ser explicada por uma maior ingestão calórica. Também sugeriram que esta diferença de IMC poderia ser decorrente de um aumento no gasto energético em relação ao consumo de energia, possivelmente devido a uma maior frequência de infecções e parasitas entre aqueles com baixo peso.

Em outros países em desenvolvimento também foi encontrado um perfil nutricional semelhante em crianças e adolescentes pobres. Em uma comunidade rural da África do Sul¹⁷, com altos níveis de pobreza, foi demonstrado que a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou progressivamente em meninas a partir dos 10 anos de idade quando comparadas aos meninos. A coexistência de baixa estatura e sobrepeso/obesidade foi mais prevalente entre as crianças menores de cinco anos .

Um inquérito nacional realizado no México¹⁸ encontrou uma relação de 6,2% entre as mães com elevada adiposidade central e as crianças com baixa estatura. Este fenômeno foi mais prevalente em localidades rurais e entre as famílias indígenas. Além disso, crianças pobres mexicanas moradoras de áreas rurais¹⁹ também apresentaram coexistência entre obesidade e desnutrição. Neste estudo, todas as famílias viviam na pobreza, com um grande número de moradores por habitação. Mais de 30% das famílias eram de origem indígena sendo que os sistemas de saneamento básico estavam presentes em menos de 20% da comunidade. A prevalência de desnutrição em crianças (4-5 anos) foi de 21,3% para a população não-indígena e 42,7% para a população indígena. A prevalência de sobrepeso / obesidade entre as crianças com baixa estatura foi duas vezes maior entre as crianças indígenas, que em suas contrapartes não-indígenas (12,1% vs 5,9% respectivamente). Os fatores mais associados foram: mães

mais jovens com baixa estatura, menor tempo de escolaridade, pior status sócio-econômico, menor consciência do status social e famílias mais numerosas.

Há indícios de que o metabolismo de indivíduos com desnutrição no início da vida torna-se mais lento, bem como se altera, de forma a manter a glicemia dentro da normalidade²⁰. De fato, tem sido proposto que estes indivíduos apresentam uma menor utilização de substrato energético para a manutenção da vida e dos processos metabólicos essenciais e, em geral, isto se faz à custa da redução do crescimento²¹. Além disso, também tem sido proposto que a coexistência entre desnutrição e sobrepeso/obesidade em populações pobres decorre provavelmente de uma adaptação metabólica que leva a um regime de economia de substratos²²⁻²⁴.

Outra questão importante a salientar é como a obesidade é avaliada em indivíduos com baixa estatura, porque para qualquer peso dado, o IMC será maior em pessoas que são menores. Por esta razão, o diagnóstico da obesidade deve ser confirmado por outros métodos, como a densitometria (DXA) ou aferição de circunferência da cintura²⁵. Esta avaliação foi feita em uma série de estudos com adolescentes²⁶ e adultos¹⁶. Esses estudos confirmaram que há alterações na composição corporal de pessoas com baixa estatura com maior acúmulo de gordura corporal. Também foi encontrado aumento de co-morbidades em indivíduos obesos com baixa estatura que serão discutidas a seguir.

1.3. Desnutrição e Alteração na Composição Corporal

Estudos têm mostrado mudanças na composição corporal, com maior acúmulo de gordura corporal em indivíduos com baixa estatura já durante a puberdade. Um estudo longitudinal realizado no Senegal²⁷, com 4 anos de seguimento, avaliou o impacto da desnutrição sobre a distribuição de gordura na adolescência. Os autores

descreveram que os adolescentes com baixa estatura apresentaram um aumento nas dobras cutâneas bicipital e subescapular, sugerindo uma maior deposição de gordura subcutânea na parte superior do corpo. Além disso, meninas com baixa estatura exibiram uma tendência a acumular gordura subcutânea no tronco, quando comparadas às meninas eutróficas. Martins et al.²⁶, em um estudo prospectivo com 3 anos de seguimento, avaliaram a composição corporal por dupla absorção de raios-X (DXA), de meninos e meninas com baixa estatura ou estatura normal, com idades entre 11-15 anos, moradores de favelas na cidade de São Paulo. Os resultados mostraram que os meninos e as meninas com baixa estatura apresentaram maior acúmulo gordura corporal e menor ganho de massa magra concomitante a um menor ganho de conteúdo mineral ósseo e de densidade mineral óssea. Estes resultados revelaram também um impacto negativo importante da desnutrição sobre o desenvolvimento de massa óssea.

Outro estudo realizado com população semelhante mostrou que a gordura corporal não é distribuída uniformemente ao redor do corpo, mas está concentrada no tronco²⁸.

Há indícios de que indivíduos que passaram por restrição dietética na vida intra-uterina, ou ainda, na fase inicial da vida apresentam correlação entre o aumento de gordura corporal, em especial nos depósitos viscerais, com elevação de cortisol²⁹⁻³¹. Além disso, tem sido demonstrada uma maior densidade de receptores de glicocorticóides nos depósitos de gordura centrais em relação aos depósitos periféricos, o que provavelmente contribui para o aumento da obesidade central³². Também foi descrito que o aumento dos níveis séricos de cortisol resulta em mudanças de longo prazo no metabolismo lipídico^{29, 34}, elevando a concentração do fator-alfa de necrose tumoral (TNF- α)³⁴, bem como aumentando a atividade da lipoproteína lipase, ocasionando maior taxa de captação plasmática de ácidos graxos^{35, 36}. Todas essas

alterações hormonais contribuem para o depósito de gordura na região abdominal e podem estar na base da associação entre baixa estatura e acúmulo de gordura nessa região.

1.4. Desnutrição e Metabolismo de Glicose e Insulina

Dados apontam que os dez países com maior número de diabéticos em 2030 serão a Índia, China, EUA, Indonésia, Paquistão, Brasil, Bangladesh, Japão, Filipinas e Egito. Destes, apenas os EUA e o Japão são países desenvolvidos, sendo os restantes considerados em desenvolvimento³⁷. Embora a prevalência mundial de diabetes tipo 2 em indivíduos que sofreram desnutrição no início da vida não seja conhecida, sabe-se que os países pobres com um acelerado processo de urbanização são particularmente vulneráveis e têm registrado um aumento considerável na prevalência de diabetes tipo 2³⁸. Um estudo realizado por Fekadu et al.³⁹, em adultos diabéticos encontrou uma associação significativa entre ter tido desnutrição e falta de abastecimento de água potável durante a infância, enfatizando a importância do desenvolvimento pós-natal adequado para a saúde em longo prazo.

Alterações deletérias foram relatadas no metabolismo glicídico em crianças que sofreram de desnutrição na infância. Um estudo que examinou a tolerância à glicose e insulina plasmática e os efeitos da desnutrição no primeiro ano de vida constataram que a desnutrição no início do período extra-uterino, independente do peso ao nascer, foi associada com hiperinsulinemia e uma reduzida sensibilidade à insulina, fato que foi agravado com o aumento do IMC na vida adulta⁴⁰.

Martins et al.⁴¹ observaram em meninos e meninas com baixa estatura níveis significativamente inferiores de insulina plasmática e produção de insulina pelas células

beta-pancreáticas (HOMA-B) quando comparado ao grupo com estatura normal e, concomitantemente, maiores valores de HOMA-S (avaliação da sensibilidade à insulina) no grupo com baixa estatura. Os autores sugeriram que o aumento na sensibilidade à insulina pode ser devido a um maior número de receptores de insulina periférica, especialmente nos tecidos adiposo e muscular, que podem criar um mecanismo de contra-regulação para compensar os baixos níveis de insulina, o que poderia contribuir para aumentar o acúmulo de gordura corporal.

Um estudo que avaliou mulheres adultas com baixa estatura e obesidade (estatura $\leq$ percentil 25) encontrou uma tendência ao desenvolvimento de resistência à insulina, juntamente com o perfil glicêmico e lipídico alterado, agravado com o aumento do IMC. Além disso, foi observada uma associação negativa entre IMC e sensibilidade periférica à insulina. A obesidade abdominal foi caracterizada por um acentuado declínio na sensibilidade à insulina, sendo o HOMA-IR (resistência à insulina) e HOMA-B significativamente maiores no grupo de baixa estatura em comparação com aquelas com estatura média. A análise de regressão logística multivariada revelou que a estatura foi o principal fator associado à resistência à insulina. Além disso, quando foram comparadas as mulheres com estatura média e as com baixa estatura, estas apresentaram níveis mais elevados de hemoglobina glicada, concentrações de colesterol-total, LDL-c e menor concentração de HDL-c⁴².

Na literatura há número crescente de estudos que avaliaram a função pancreática em indivíduos que sofreram de desnutrição no início da vida^{40, 43, 44}. Há evidências que apontam para uma redução na função/quantidade das células beta como seqüela da desnutrição. Além disso, esta poderia ser uma consequência do aumento da concentração de glicocorticóides que ocorre em indivíduos que sofreram desnutrição, pois níveis normais de glicocorticóides são necessários para assegurar o

desenvolvimento e manutenção de arquitetura pancreática normal, bem como a expansão da massa de células beta durante os períodos críticos de desenvolvimento^{45, 25}. Com base nos resultados descritos acima, depreende-se que o aumento da gordura abdominal e da idade resulte em sobrecarga na função pancreática de indivíduos que sofreram desnutrição no início da vida, levando à falência precoce do órgão e, conseqüentemente, desenvolvimento de diabetes^{38, 41}.

1.5. Desnutrição e Alteração na Pressão Arterial

Desde a década de 1970 diversos fatores conhecidamente associados à hipertensão nos adultos têm sido também associados com o aumento nos níveis da pressão arterial na infância e adolescência⁴⁶. Dentre os fatores ambientais associados à fisiopatologia da hipertensão arterial, o sobrepeso é reconhecido como o mais importante determinante da elevação de pressão arterial, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Entretanto, poucos estudos avaliaram a pressão arterial em indivíduos com baixa estatura. Sabe-se que a desnutrição crônica, caracterizada pela baixa estatura, está à associada ao aumento da pressão arterial, segundo a teoria proposta por Barker⁴⁷.

Estudos realizados com crianças e adolescentes com baixa estatura nutricional mostraram que a baixa estatura nutricional aumenta a susceptibilidade para obesidade⁴⁸ e hipertensão, em países em desenvolvimento^{49, 50}. Uma série de estudos realizados no Brasil mostrou que alterações na pressão arterial são associadas com baixa estatura em crianças, adolescentes e adultos. Sesso et al.⁵¹ encontrou níveis de pressão arterial maiores em crianças desnutridas quando comparadas a crianças eutróficas. Fernandes, et al.⁵² estudando população adolescente entre 10 e 16 anos de idade com baixa estatura, moradores de favelas, encontrou 36% de prevalência de pré-hipertensão e 21% de

prevalência de hipertensão. Em adultos, a associação entre baixa estatura e hipertensão foi principalmente forte entre mulheres (mulheres=38.5%; homens=18.4%), moradoras de regiões pobres, sendo que a prevalência de hipertensão entre aquelas com baixa estatura e obesidade atingiu 50%⁴².

Um estudo realizado no município de Bogalusa (Louisiana, USA)⁵³ avaliou 116 pacientes com hipertensão durante a vida adulta e mostrou que 48% e 41% já tinham aumento de pressão arterial sistólica ou diastólica, respectivamente, durante a infância. Estes achados evidenciaram que um aumento da pressão arterial em crianças mesmo estando dentro do padrão de normalidade leva ao desenvolvimento de hipertensão ao longo da vida.

Franco et al.⁵⁴ analisando 69 indivíduos entre 8 e 13 anos de idade, moradores de favelas em São Paulo, divididos em 2 grupos - 35 indivíduos com peso adequado ao nascer (>3kg) e 34 indivíduos com baixo peso ao nascer (<2,5kg) - encontrou associação significativa entre homocisteína e óxido nítrico com peso ao nascer, sendo o nível de homocisteína mais elevado e nível de óxido nítrico menor no grupo com baixo peso ao nascer. A pressão arterial também se mostrou associada às concentrações de óxido nítrico e homocisteína. Sabe-se que o aumento na concentração de óxido nítrico leva à diminuição da pressão arterial sistólica; enquanto a homocisteína age de modo inverso, ou seja, o aumento na homocisteína leva ao aumento da pressão arterial sistólica. Portanto, a associação da homocisteína e óxido nítrico com o baixo peso ao nascer e o risco elevado de doença vascular e metabólica mais tarde na vida é mediado por perturbação dos percursos destes biomarcadores.

Outro estudo analisando a mesma população encontrou no grupo de baixo peso ao nascer, associação com a função endotelial e artérias braquiais na primeira década de vida. Este trabalho encontrou correlação positiva entre baixo peso ao nascer e aumento

do nível de ácido úrico, menor elasticidade vascular e maior pressão arterial sistólica. Estes achados têm implicações no desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta⁵⁵. Febba et al.⁵⁶ recentemente mostraram que a atividade da ECA (enzima conversora de angiotensina) é aumentada, juntamente com elevação das pressões sistólica e diastólica em crianças com baixa estatura independente do peso ao nascer, mostrando que há a presença de um marcador de hipertensão nestas crianças.

1.6. Déficit de estatura

De acordo com os mais recentes padrões da OMS³, indivíduos que apresentam Z escore de estatura-para-idade e peso-para-idade no intervalo de -2 a -1 são considerados normais, e isso difere das normas anteriores⁵⁷ que consideraram escores Z entre esses limites desnutrição leve. Provavelmente, as preocupações com desnutrição leve, que formaram a base de estudos anteriores, agora diminuíram devido a uma redução mundial na prevalência da desnutrição e aumento da obesidade entre crianças e adolescentes. No entanto, sensíveis e específicos pontos de corte são muito importantes para a detecção precoce dos distúrbios nutricionais.

No passado, foi sugerido que crianças com desnutrição leve a moderada (definida por Z escore de estatura-para-idade e peso-para-idade entre -2 e -1) têm uma probabilidade de apresentar índices de mortalidade duas vezes mais elevados do que os índices das crianças saudáveis⁵⁸⁻⁶⁰. Também foi demonstrado que crianças com desnutrição leve apresentam redução da imunocompetência e tendem a sofrer infecções mais graves do que os indivíduos saudáveis^{59,60}. É muito provável que existam índices mais elevados de mortalidade em crianças com desnutrição leve quando comparadas às crianças eutróficas, visto que elas têm uma maior probabilidade de vir a ter desnutrição grave⁵⁸. Além disso, Rao et al.⁶⁰ relataram que entre 16 e 80% de todos os óbitos

relacionados ao estado nutricional estão associados com desnutrição leve a moderada, e não com desnutrição grave. Os mesmos autores descrevem que 85% das crianças indianas sofrem de desnutrição leve a moderada, enquanto que apenas 10% apresentam desnutrição grave.

Estudo recente examinando os efeitos da desnutrição no início da vida, em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura (escore Z estatura-para-idade >-2 e < -1) moradores de regiões pobres no município de São Paulo, Brasil, encontrou maiores médias de insulina plasmática, glicemia, resistência à insulina e diminuição na produção pancreática de insulina em comparação com aqueles com IMC normal, o que não aconteceu com o grupo com estatura normal⁶¹. Esses achados mostraram, portanto, que pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura apresentaram alterações no metabolismo glicídico semelhantes às aquelas descritas anteriormente para indivíduos com baixa estatura moderada/grave.

De acordo com o acima exposto, há fortes indícios de que a desnutrição leve no início da vida é capaz de promover alterações metabólicas, que levam ao desenvolvimento de doenças não transmissíveis e, provavelmente, resultam em uma menor qualidade/expectativa de vida. Vale ressaltar que a desnutrição leve é negligenciada pelos novos padrões de referência preconizados pela OMS³. Desta forma, é de fundamental importância investigar as alterações metabólicas, já presentes neste grau de desnutrição e, assim, fornecer subsídios científicos que comprovem a importância do tratamento da desnutrição leve.

Neste contexto, a presente tese teve como objetivo investigar alterações na composição corporal, pressão arterial, perfil glicídico e lipídico em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura ou desnutrição leve (escore Z estatura-para-idade >-2 e < -1). Além disso, o presente estudo se propôs a identificar um ponto de corte para

circunferência da cintura capaz de prever as alterações metabólicas acima descritas, em indivíduos com crescimento linear insuficiente, devido a causas nutricionais.

2. Objetivos

1. Estimar o perfil de alterações metabólicas (pressão arterial, insulina, glicemia, colesterol-total, HDL-c, LDL-c) em pré-adolescentes e adolescentes de acordo com o indicador de estatura.

2. Avaliar a relação entre circunferência da cintura e as alterações metabólicas, de forma a identificar os valores críticos de risco para os dois grupos: com e sem déficit de estatura.

3. Estimar a diferença do perfil dessas alterações nos pré-adolescentes e adolescentes de acordo com o estadiamento puberal.

3. Método

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo transversal, cuja população é constituída por uma amostra de conveniência entre pré-adolescentes e adolescentes de ambos os sexos (n=310), de baixa renda, moradores da zona sul do município de São Paulo, divididos em 2 grupos com estatura normal e déficit de estatura. Os grupos foram selecionados da seguinte forma: indivíduos com déficit de estatura (estatura-para-idade <-1 e ≥ -2 escore Z) e indivíduos com estatura normal (estatura-para-idade ≥ -1 escore Z), de acordo com o padrão de referência do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para crianças e adolescentes⁶².

3.2. Critérios de Inclusão/ Não- inclusão no estudo

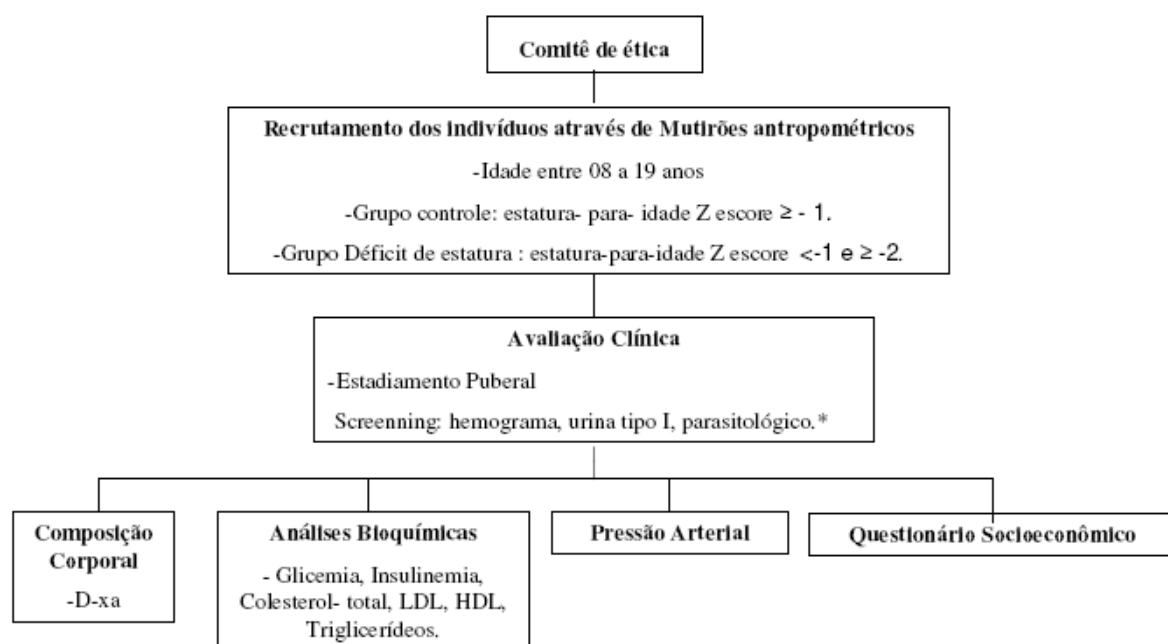
Os critérios de inclusão dos pré-adolescentes e adolescentes no estudo foram: ser pré-adolescente ou adolescente (classificado de acordo com o estadiamento puberal), com idade entre 08 e 19 anos; ter estatura normal ou ter déficit de estatura; ser freqüentador de escolas públicas ou Núcleos Sócios Educativos (freqüentado por pessoas de baixa renda) da zona sul do município de São Paulo. O ponto de corte para déficit de estatura foi escore Z de estatura-para-idade <-1 e ≥ -2 .

Os indivíduos que foram diagnosticados com síndromes genéticas, problemas neurológicos, demência ou distúrbios cardiovasculares, respiratórios ou metabólicos não foram incluídos do estudo, assim como todos que estavam utilizando antiinflamatórios ou apresentavam qualquer tipo de limitação física.

As famílias dos participantes do estudo foram esclarecidas sobre os objetivos da pesquisa e convidadas a assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp nas etapas 4 e 5, descritas abaixo (Anexo 1).

3.3. Protocolo Experimental

Este estudo foi desenvolvido em cinco etapas. 1) Primeiramente foram feitos contatos com a direção das escolas públicas e dos Núcleos Sócio Educativos da zona sul do município de São Paulo, para explicar os objetivos da pesquisa e convidar a instituição a participar como colaboradora do projeto. 2) Em seguida, foram encaminhadas cartas aos pais dos pré-adolescentes e adolescentes destas instituições para explicar os objetivos da pesquisa e solicitar o consentimento para que seus filhos participassem da pesquisa. 3) Nesta etapa foram agendados mutirões para avaliação antropométrica (peso e estatura). Os pré-adolescentes e adolescentes que estavam dentro dos critérios de elegibilidade pré-definidos pelo estudo foram convidados a participar da etapa seguinte. 4) Realizou-se então, um *screening*, que consistiu na coleta de amostra de sangue para realização de hemograma e de amostras de urina e fezes para investigação de infecções e parasitoses. Todos os indivíduos que apresentaram alterações nos exames foram tratados, conforme o protocolo do Hospital São Paulo. 5) Por fim, foram coletados os seguintes dados: exame clínico (onde foi verificado o grau de estadiamento puberal), avaliação sócio econômica, pressão arterial, composição corporal (DXA), perfil lipídico, glicídico e insulinêmico.



3.4. Localização da área do estudo

O estudo foi realizado em área com baixo Índice de Desenvolvimento Humano onde foi registrado crescimento populacional desordenado sem investimento suficiente em equipamentos urbanos e de infra-estrutura. A localização das escolas públicas e núcleos sócio-educativos que participaram deste estudo estão na figura 1.

3.5. Antropometria

Para a avaliação antropométrica aferiu-se peso e a estatura conforme as normas recomendadas por Lohman⁶³. Utilizou-se balança eletrônica (modelo SD-150, Country Technologies, Willisnton, Gay Mills, USA) com capacidade de 150 Kg e precisão de 100g. A estatura foi avaliada com o uso de um estadiômetro padrão, modelo Altuxata utilizando-se o valor mais próximo de 0,1 cm. Os alunos foram avaliados com o mínimo de roupas e descalços.

Para a classificação nutricional foram utilizados dois índices antropométricos: estatura-para-idade e índice de massa corporal-para-idade, conforme recomendação da OMS⁶⁴. A curva de referência utilizada para classificação nutricional foi CDC/2000⁶². O cálculo do estado nutricional foi feito utilizando-se o programa Epi-info 2000.

A verificação do perímetro da cintura foi realizada com o avaliado em pé, com o abdômen e braços relaxados ao lado do corpo, a fita colocada horizontalmente no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca; as medidas foram realizadas com a fita firme sobre a pele; todavia, sem compressão dos tecidos. Foi utilizada uma fita métrica flexível com precisão de 1mm.

3.6. Estadiamento Puberal

O estadiamento puberal foi avaliado por um médico pediatra treinado, de acordo com o procedimento de Tanner⁶⁵. Os pré-adolescentes e adolescentes foram classificados de acordo com os níveis de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde⁶⁴, foram consideradas púberes as meninas com estágio das mamas igual ou maior a 2 (M2) e os meninos com estágio da genitália igual ou maior a 3 (G3); abaixo desses níveis os indivíduos foram classificadas como pré-púberes.

3.7. Pressão Arterial

A mensuração da pressão sanguínea sistólica e diastólica foi realizada em todos os participantes da pesquisa. Utilizou-se esfigmomanômetro clínico padrão, com o estetoscópio posicionado sobre o pulso na artéria braquial proximal, medial à fossa cubital e abaixo da borda inferior do manguito inflável. Para correta mensuração da pressão sanguínea foi utilizado manguito apropriado ao tamanho da criança e à parte superior do antebraço direito. Durante a mensuração, este era posicionado ao redor da circunferência do braço, entre o olecrano e acrômio, para cobrir de 80 a 100% da circunferência do braço. Os indivíduos investigados permaneceram sentados com a fossa cubital elevada na altura do coração e descansaram por 10 minutos antes da mensuração, que ocorreu 3 vezes com 5 minutos de intervalo entre cada uma das medidas. A pressão sanguínea sistólica foi determinada pelo primeiro som de Korotkoff e a pressão diastólica pelo 5^a som de Korotkoff ou pela ausência de som⁶⁶.

3.8. Composição Corporal

A composição corporal foi obtida pelo método DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), usando densitrômetro Hologic (modelo QDR-4500 A; Hologic Inc., Bedford, MA, USA). A gordura corporal total e a massa livre de gordura foram obtidas através do software Enhanced Whole Body, (versão 8,26, Hologic Inc.).

Para determinação da gordura na região abdominal, foi criada uma caixa virtual. O limite inferior da caixa foi imediatamente superior a crista ilíaca e o limite superior da caixa, imediatamente inferior a última costela de ambos os lados. O percentual de gordura corporal foi calculado como (gordura corporal total/Peso corporal) x 100. O percentual de gordura abdominal foi calculado como (gordura abdominal/gordura

corporal total) x100. A composição corporal foi obtida com uma sub amostra de aproximadamente 30% da amostra inicial.

3.9. Perfil Lipídico

O perfil lipídico foi avaliado por meio da concentração sérica de colesterol total, LDL - colesterol, HDL - colesterol e triglicerídeos. As determinações foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico. Os valores de LDL - colesterol foram obtidos por meio da equação de Friedewald⁶⁷.

3.10. Perfil Glicídico e Insulinêmico

A partir da amostra 20 ml de sangue coletada, foram analisados os níveis plasmáticos de glicose (método enzimático colorimétrico), insulina específica sem peptídeo-C (método enzimoimunoensaio). O modelo HOMA (Homeostatic model assesment) foi utilizado para avaliar a função das células beta pancreáticas e a sensibilidade à insulina, a partir dos níveis plasmáticos de glicose e insulina em jejum. O índice foi calculado a partir de um modelo matemático não-linear que reflete o balanço entre a glicose produzida no fígado e a insulina no estado basal, mantido por um mecanismo de alça de retroalimentação entre o fígado e as células beta pancreáticas⁶⁸. O índice HOMA, descrito por Matthews et al⁶⁹, pode ser calculado de duas maneiras: a estimativa da resistência à insulina, na qual $HOMA-IR = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$; e a determinação das células B, onde $HOMA-B = (20 \times \text{insulinemia de jejum [mU/L]}) / (\text{glicemia de jejum [mmol/L]} - 3,5)$. Por ser estimado simplesmente a partir da determinação da insulinemia e da glicemia de jejum, vem sendo amplamente utilizado e referido na literatura, sobretudo em estudos populacionais⁷⁰⁻⁷².

3.11. Questionário Sócio-econômico

Foi utilizado o questionário sócio-econômico previamente validado para obter informações socioeconômicas, familiares e condições de moradia. Preenchido durante entrevista com o responsável pelo indivíduo investigado (Anexo 2).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Protocolo no 0284/08), observando-se o cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki, da World Medical Association (Anexo 3).

Referências Bibliográficas

1. Victora, C.G.; Aquino, E.M.; Leal, M.C.; Monteiro, C.A. et al. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *The Lancet*; publicado online em 9 de maio. DOI:10.1016/S01140-6736(11)60138-4, 2011.
2. Allen, L.H.; Gillespie, S.R. What Works? A Review of the Efficacy and Effectiveness of Nutrition Interventions; United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition: Geneva, Switzerland,; pp. 1-123, 2001.
3. WHO. World Health Organization. Child growth standards:length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age:methods and development.Geneva:World Health Organization, 2006.
4. O Estado de São Paulo. São Paulo tem menos favela e mais favelado. Publicado em 17 de outubro de 2009.
5. Deitel, M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes. Surg.* 13, 329-330, 2003.
6. IASO. International Association for the Study of Obesity. About Obesity, 2010. Available online: <http://www.iaso.org/policy/aboutobesity> (accessed on 14 October 2010)
7. Velásquez-Melendez, G.; Schlüssel, M.M.; Brito, A.S.; Silva, A.A.; Lopes-Filho, J.D.; Kac, G. Mild but not light or severe food insecurity is associated with obesity among brazilian women. *J. Nutr.* 141, 898-902, 2011.
8. Reddy, K.S. Regional Case Studies—India. In *Emerging Societies—Coexistence of Childhood Malnutrition and Obesity*; Kalhan, S.C., Prentice, A.M., Yajnik, C.S., Eds.; Nestlé Nutrition Institute: Vevey, Switzerland; Volume 63, pp. 15-24, 2009.

9. Yin, S. Regional Case Studies—China. In *Emerging Societies—Coexistence of Childhood Malnutrition and Obesity*; Kalhan, S.C., Prentice, A.M., Yajnik, C.S., Eds.; Nestlé Nutrition Institute: Vevey, Switzerland; Volume 63, pp. 25-32, 2009.
10. Prentice, A.M. Regional Case Studies—Africa. In *Emerging Societies—Coexistence of Childhood Malnutrition and Obesity*; Kalhan, S.C., Prentice, A.M., Yajnik, C.S., Eds.; Nestlé Nutrition Institute: Vevey, Switzerland; Volume 63, pp. 33-46, 2009.
11. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008–2009: Antropometria e Estado Nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil; IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2010.
12. Rocha, S. *Pobreza no Brasil: afinal, de que se trata?* Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas. 244 p., 2003
13. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002–2003: Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil; IBGE: Rio de Janeiro, Brazil, 2004.
14. Sawaya, A.L.; Dallal, G.; Solymos, G.; de Sousa, M.H.; Ventura, M.L.; Roberts, S.B.; Sigulem, D.M. Obesity and malnutrition in a Shantytown population in the city of São Paulo, Brazil. *Obes. Res.*, 3, 107s, 1995.
15. Florêncio, T.M.; Ferreira, H.S.; de França, A.P.; Cavalcante, J.C.; Sawaya, A.L. Obesity and undernutrition in a very-low-income population in the city of Maceió, northeastern Brazil. *Br. J. Nutr.*, 86, 277-284, 2001.
16. Florêncio, T.T.; Ferreira, H.S.; Cavalcante, J.C.; Luciano, S.M.; Sawaya, A.L. Food consumed does not account for the higher prevalence of obesity among

- stunted adults in a very-low-income population in the Northeast of Brazil (Maceió, Alagoas). *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 1437-1446, 2003.
17. Kimani-Murage, E.W.; Kahn, K.; Pettifor, J.M.; Tollman, S.M.; Dunger, D.B.; Gómez-Olivé, X.F.; Norris, S.A. The prevalence of stunting, overweight and obesity, and metabolic disease risk in rural South African children. *BMC Public Health*, 10, 158, 2010.
 18. Barquera, S.; Peterson, K.E.; Must, A.; Rogers, B.L.; Flores, M. Houser, R.; Monterrubio, E.; Rivera-Dommarco, J.A. Coexistence of maternal central adiposity and child stunting in Mexico. *Int. J. Obes. (Lond)*, 31, 601-607, 2007.
 19. Fernald, L.C.; Neufeld, L.M. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 61, 623-632, 2007.
 20. Grillo LP, Matins PA, Sawaya AL. Lower resting metabolic rate and higher velocity of weight gain in a cohort study of stunted versus non-stunted girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 2005.
 21. Sawaya, A.L., Roberts, S.B Stunting and future risk of obesity: principal physiological Mechanisms. *Cadernos de Saúde Pública*, v.19, p.S21-S28, 2003.
 22. Hoffman, D.J.; Sawaya, A.L.; Coward, W.A.; Wright, A.; Martins, P.A.; de Nascimento, C.; Tucker, K.L.; Roberts, S.B. Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72, 1025-1031.
 23. Hoffman, D. J. ; Sawaya, A. L. ; Verreschi, I. T. N. ; Tucker, K. ; Roberts, S. B. . Why are nutritionally stunted children at increase of risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.*, Estados Unidos, v. 72, p. 702-707, 2000.

24. Leonard, W.R.; Sorensen, M.J.; Mosher, M.J.; Spitsyn, V.; Comuzzie, A.G. Reduced Fat Oxidation and Obesity Risks Among the Buryat of Southern Siberia. *Am J Human Biology* 21:664–670, 2009.
25. Martins, V.J.B.; Florencio, T.M.M.; Grillo, L.P.; et al. Long-Lasting effects of Undernutrition. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8,1817-1846, 2011.
26. Martins, P.A.; Hoffman, D.J.; Fernandes, M.T.; Nascimento, C.R.; Roberts, S.B.; Sesso, R.; Sawaya, A.L. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their non-stunted counterparts: a prospective study. *Br. J. Nutr.*, 92, 819-825, 2004.
27. Bénéfice, E.; Garnier, D.; Simondon, K.B.; Malina, R.M. Relationship between stunting in infancy and growth and fat distribution during adolescence in Senegalese girls. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 55, 50-58, 2001.
28. Hoffman, D.J.; Martins, P.A.; Roberts, S.B.; Sawaya, A.L. Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Nutrition.*, 23, 640-646, 2007.
29. Phillips, D.I.; Walker, B.R.; Reynolds, R.M.; Flanagan, D.E. Woodm, P.J.; Osmond, C.; Barker, D.J.; Whorwood, C.B. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35, 1301-1306, 2000.
30. Kajantie, E.; Phillips, D.I.; Andersson, S.; Barker, D.J.; Dunkel, L.; Forsén, T.; Osmond, C.; Tuominen, J.; Wood, P.J.; Eriksson, J. Size at birth, gestational age and cortisol secretion in adult life: foetal programming of both hyper- and hypocortisolism? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 57, 635-641, 2002.
31. Kajantie, E.; Eriksson, J.; Barker, D.J.; Forsén, T.; Osmond, C.; Wood, P.J.; Andersson, S.; Dunkel, L.; Phillips, D.I. Birthsize, gestational age and adrenal

- function in adult life: Studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation. *Eur. J. Endocrinol.*, 149, 569-575, 2003.
32. Donoho, C.J.; Weigensberg, M.J.; Emken, B.A.; Spruijt-Metz, D. Stress and abdominal fat: preliminary evidence of moderation by the cortisol awakening response in Hispanic peripuberal girls. *Obesity*, 19 (5):946-52, 2011.
 33. Dimitriou, T.; Maser-Gluth, C.; Remer, T. Adrenocortical activity in healthy children is associated with fat mass. *Am. J. Nutr.* 77, 731-736, 2003.
 34. Kruger, H.S.; Pretorius, R.; Schutte, A.E. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school. *Nutrition*, 26, 90-99, 2010.
 35. Richard, D.; Chapdelaine, S.; Deshaies, Y.; Pepin, M.C.; Barden, N. Energy balance and lipid metabolism in transgenic mice bearing an antisense GCR gene construct. *Am. J. Physiol.*, 265, R146-R150, 1993.
 36. Masuzaki, H.; Paterson, J.; Shinyama, H.; Morton, N.M.; Mullins, J.J.; Seckl, J.R.; Flier, J.S. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 294, 2166-2170, 2001.
 37. Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.*, 27, 1047-1053, 2004.
 38. Yajnik, C.S. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J. Nutr.*, 134, 205-210, 2004.
 39. Fekadu, S.; Yigzaw, M.; Alemu, S.; Dessie, A.; Fieldhouse, H.; Girma, T.; Trimble, E.R.; Phillips, D.I.; Parry, E.H. Insulin-requiring diabetes in Ethiopia: Associations with poverty, early undernutrition and anthropometric disproportion. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64, 1192-1198, 2010.

40. Gonzalez-Barranco, J.; Rios-Torres, J.M.; Castillo-Martinez, L.; Lopez-Alvarenga, J.C.; Guilar-Salinas, C.A.; Bouchard, C.; Depres, J.P.; Tremblay, A. Effect of malnutrition during the first year of life on adult plasma insulin and glucose tolerance. *Metabolism*, 52, 1005-1011, 2003.
41. Martins, P.A.; Sawaya, A.L. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br. J. Nutr.*, 95, 996-1001, 2006.
42. Florêncio, T.T.; Ferreira, H.S.; Cavalcante, J.C.; Sawaya, A.L. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in North-eastern Brazil. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 14, 26-33, 2004.
43. Ravelli, G.P.; Stein, Z.; Susser, M. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N. Engl. J. Med.*, 259, 349-353, 1976.
44. Bréant, B.; Gesina, E.; Blondeau, B. Nutrition, glucocorticoids and pancreas development. *Horm. Res.*, 65, 98-104, 2006.
45. Romero, L.M.; Dickens, M.J.; Cyr, N.E. The Reactive Scope Model—A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Horm. Behav.*, 55, 375-389, 2009.
46. Gortmaker, S. L. et al. Increasing pediatric obesity in the United States. *American Journal of Diseases of Children*, 141:535-40, 1987.
47. Barker DJ. The fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*; 130:322-324, 1999.
48. Khasnutdinova SL, Grjibovski AM. Prevalence of stunting, underweight, overweight and obesity in adolescents in Velsk district, north-west Russia: a cross-sectional study using both international and Russian growth references. *Public Health*; 124:392-397, 2010.

49. Kimani-Murage EW, Kahn K, Pettifor JM, Tollman SM, Dunger DB, Gómez-Olivé XF, et al. The prevalence of stunting, overweight and obesity, and metabolic disease risk in rural South African children. *BMC Public Health*; 10:158, 2010.
50. Rao S.; Apte.P. Social class-related gradient in the association of skeletal growth with blood pressure among adolescent boys in India. *Public Health Nutr.*12 (12):2256:62, 2009.
51. Sesso, R.; Barreto, G.P.; Neves, J.N.; Sawaya, A.L. Malnutrition is associated with increased blood pressure in childhood. *Nephron. Clinical Practice*, 97, m61-c67, 2004.
52. Fernandes MT, Sesso R, Sawaya AL. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol*; 18:435-439, 2003.
53. Alper-Jr AB, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 45:34-38, 2005.
54. Franco MCP, Higa MSE, D'Almeida V, Sousa FG, Sawaya AL, Fortes ZB, et al. Homocysteine and nitric oxide are related to blood pressure and vascular function in small-for-gestational-age children. *Hypertension*; 50:396-402, 2007.
55. Franco MCP, Christofalo DMJ, Sawaya AL, Ajzen AS, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension*; 48:45-50, 2006.
56. Febba A, Sesso R, Barreto GP, Liboni CS, Franco MC, Casarini DE. Stunting growth: Association of the blood pressure levels and ACE activity in early childhood. *Pediatr. Nephrol.*, 24, 379-386, 2009.

57. WHO. World Health Organization. Measuring change in nutritional status. Guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programme. Geneva: WHO; 1983.
58. Martorell, R.; Ho, T.J. Malnutrition, morbidity and mortality. *Popul. Dev Rev.*;10 Suppl:49-68, 1984.
59. Pelletier DL. The relationship between child anthropometry and mortality in developing countries: implications for policy, programs and future research. *J Nutr*;124 Suppl:2047-81S, 1994.
60. Rao VG, Sugunan AP, Murhekar MV, Sehgal SC. Malnutrition and high childhood mortality among the Onge tribe of the Andaman and Nicobar Islands. *Public Health Nutr.* 9:19-25, 2006.
61. Santos CDL, Clemente APG, Martins VJB, Albuquerque MP, Sawaya AL. Adolescents with mild stunting show alterations in glucose and insulin metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010.
62. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*.109:45-60, 2002.
63. Lohman T. Advances in body composition assessment. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1992.
64. WHO. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Infants and Children. Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO, 1995.
65. Tanner JM. The development of the reproductive system. In: *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; p.28-39, 1962.

66. The Fourth Report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics*.114:555-76, 2004.
67. Friedewald, W.T., Levy RT, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem*.18:499-505, 1972.
68. Levy, J.C., Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2.
69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.*Diabetologia*, 28(7):412-9, 1985.
70. Acosta AM, Escalona M, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the homeostasis model assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil*.;130(11):1227-31, 2002.
71. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, G Egger, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck Study. *Diabetes*.;53(7):1782-9, 2004.
72. Torr  ns JI, Skurnick J, Davidow AL, Korenman SG, Santoro N, Soto-Greene M et al. Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN).*Diabetes Care*.;27(2):354-61, 2004.

4. Resultados

Artigo 1

(Publicado no Jornal de Pediatria)

J Pediatr (Rio J). 2011;87(2):138-144.

Mild stunting is associated with higher body fat: study of a low-income population

Ana Paula Grotti Clemente¹

Carla Danusa da Luz Santos²

Vinicius J. B. Martins³

Ana Amélia Benedito-Silva⁴

Maria Paula Albuquerque⁵

Ana Lydia Sawaya⁶

¹ **Ana Paula Grotti Clemente:** Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Email: ana.clemente@unifesp.br

² **Carla Danusa da Luz Santos:** Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Email: carla-dls@hotmail.com

³**Vinicius J. B. Martins:** Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Email: vifisio@yahoo.com.br

⁴ **Ana Amélia Benedito-Silva:** Professora Doutora - Escola de Artes Ciências e

Humanidades da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Email: aamelia@usp.br

⁵ **Maria Paula Albuquerque:** Pediatra – Centro de Recuperação e Educação

Nutricional.

Email: jbporfirio@ig.com.br

⁶ **Ana Lydia Sawaya:** Professora Livre-Docente – Departamento de Fisiologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil.

Email: alsawaya@unifesp.br

1. Coleta e análise dos dados, revisão bibliográfica e redação do manuscrito.
2. Coleta de dados e revisão bibliográfica.
3. Análise dos dados e redação do manuscrito.
4. Análise dos dados e redação do manuscrito.
5. Coleta de dados e redação do manuscrito.
6. Planejamento, supervisão da análise dos dados e redação do manuscrito.

Apoio: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo 06/56218-0)

Correspondência:

Ana Paula Grotti Clemente

Rua Botucatu, 862 – 2º andar Edifício de Ciências Biomédicas – Fisiologia da Nutrição

CEP 04023-060 – São Paulo, SP.

Telefone: (11) 5083-2108

E-mail: ana.clemente@unifesp.br

Nº de palavras no texto: 2783

Nº de palavras no abstract: 193

Nº de palavras no resumo: 200

Nº de tabelas: 4

Nº Figuras: 0

Declaração de conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Abstract

Introduction: The new WHO recommendation (2008) classifies adolescents with height-for-age Z scores between -2 and -1 as normal rather than with mild stunting as previously. **Objectives:** The hypothesis tested in this study was that individuals having height-for-age Z scores within this range show higher body fat content and therefore should not be categorized as having normal nutritional status. **Methods:** The study involved 96 individuals (52 boys and 44 girls), 57% of whom had already attained puberty. Body composition was analyzed by dual energy X-ray absorptiometry. **Results:** The percentage of abdominal body fat in pre-pubertal stunted girls (27.4%) was significantly higher ($p=0.01$) than that of their non-stunted counterparts (20.6%). Similar differences in abdominal fat content were observed for pubertal stunted and non-stunted girls (37.6 and 29.8%, respectively, $p=0.01$), and for pubertal stunted and non-stunted boys (24.6 and 15.7%, respectively, $p=0.01$). The percentages of total body fat percent in pre-pubertal stunted girls (29.9%, $p=0.03$) and pubertal stunted boys (26.3%, $p=0.01$) were significantly higher than those of their non-stunted counterparts (24.5 and 18.1%, respectively). Non-stunted groups showed lower waist circumferences. **Conclusion:** Adolescents with mild stunting exhibit alterations in body composition indicating increased risk of metabolic diseases.

Keywords: Height; Malnutrition; Overweight; Adolescent; Poverty

Resumo:

Introdução: A nova recomendação da OMS (2008) classifica os adolescentes com estatura-para-idade entre -2 e -1 escore Z como normais ao invés de desnutrição leve como anteriormente. **Objetivos:** Este estudo testou se os indivíduos com estatura-para-idade, com escores Z dentro desta faixa apresentam maior porcentagem de gordura corporal e, portanto, não devem ser classificados como tendo estado nutricional normal. **Métodos:** Foram estudados 96 indivíduos (52 meninos e 44 meninas; 57% púberes). A composição corporal foi analisada por Dxa. **Resultados:** O percentual de gordura abdominal em meninas pré-púberes com baixa estatura foi maior (27,4%, $p = 0,01$) quando comparado ao grupo com estatura normal (20,6%). Diferenças semelhantes na gordura abdominal (%) foram observadas para as meninas e meninos púberes com baixa estatura e estatura normal (37,6 e 29,8%, $p = 0,01$; 24,6 e 15,7%, $p = 0,01$ respectivamente). Os percentuais de gordura corporal total de meninas pré-púberes e meninos puberes com baixa estatura foram superiores (29,9% e 24,5%, $p = 0,03$; 26,3% e 18,1%, $p = 0,01$, respectivamente) ao grupo com estatura normal. Os grupos com estatura normal apresentaram menor circunferencia da cintura. **Conclusão:** Adolescentes com baixa estatura leve apresentam alterações na composição corporal, indicando aumento do risco para doenças metabólicas.

Palavras- chaves: Estatura, Desnutrição, Sobrepeso, Adolescentes, Pobreza.

1. Introduction

In many developing regions the prevalence of maternal and child undernutrition remains unacceptably high and represents a primary cause of elevated levels of disease burden and mortality. According to an assessment of 388 national surveys from 139 countries, some 20.2% (112 million) of children under five years of age and living in developing countries were classified in 2005 (according to WHO Child Growth Standards) as underweight [weight-for-age Z score (WAZ) < -2 SD], whilst 32 % (178 million) were categorized as stunted [height-for-age Z score (HAZ) < -2 SD] ¹.

Large scale epidemiological studies have revealed that children who had suffered retarded growth in the uterus or during early infancy exhibit an increased risk of developing a non-communicable disease in adulthood ²⁻⁴. The overall level of risk is apparently dependent on the environmental conditions in which the children grow and develop ²⁻⁵, and may be exacerbated by the onset of obesity in later life ⁵⁻⁷.

A number of studies have shown that early undernutrition is associated with overweight and especially with increased abdominal fat. Respiratory quotient (RQ), total energy expenditure in stunted and non-stunted children were compared in a cross-sectional study carried out by Hoffman et al. ³ in low-income areas within the city of São Paulo. The stunted group exhibited significantly higher RQ and, consequently, lower fat oxidation, demonstrating that stunting is associated with important metabolic changes and indicating a higher susceptibility of stunted children to accumulate body fat. In support of this suggestion, Walker et al. ⁷ reported that the accumulation of abdominal fat was higher in stunted children with low body mass index (BMI) and body fat

compared with those of normal stature. Moreover, Martins and Sawaya⁸ demonstrated that stunted adolescents of both genders from a poor area showed greater body fat accumulation and lower lean body mass than those of normal stature. In addition, an investigation carried out in Guatemala established a positive association between stunting in childhood and increased abdominal fat in adulthood⁴. Lastly, a longitudinal study in Senegal, in which body composition was evaluated using the skinfold method, revealed that stunted adolescent females exhibited increased body fat in the upper body compared with girls of normal stature, independent of total body fat⁹.

Since there is considerable evidence that increased abdominal fat represents a primary factor in body composition for predicting metabolic alterations and non-communicable diseases¹⁰, an early assessment of changes in the distribution of body fat is crucial for implementing strategies concerning public health.

The WHO recommendation of 2008 amends that of 1983 and classifies children and adolescents with height-for-age and weight-for-age Z scores between -2 and -1 as normal rather than with mild undernutrition as previous classification. The hypothesis tested in the present study was that individuals having height-for-age Z scores within this range present higher body fat content and therefore should not be categorized as having normal nutritional status. Based on this proposition, this investigation aimed to determine whether pre-pubertal and pubertal individuals with mild stunting (< -1 and ≥ -2 Z scores) presented alterations in body composition that were similar to those described for subjects with more severe stunting. If this hypothesis is correct, it would clearly be essential to consider more sensitive cut-off points in the classification of

stature in order to allow an increased vigilance of the metabolic changes that occur in mild nutritional stunting.

2. Methods and materials

The study population consisted of 96 pre-pubertal and pubertal individuals in the age range 9 to 19 years who were attending government-funded schools and other institutions located in impoverished areas near to the campus of the Federal University of São Paulo (UNIFESP). This study is part of a larger health survey that investigated pre-adolescents and adolescents with stunting, carried out in the city of São Paulo, with approximately 400 individuals. The sample size of this study was calculated using the statistical odds ratio (OR), with a significance α level of 0.05, power of 0.80, sampling ratio of 1:1 between exposed and unexposed to the predictor. It was assumed an OR in the source population equal to 2.5 and expected frequency of stature equal to 0.08 among the unexposed population. Due to high costs for assessment of body composition by DXA, it was considered that a sample around 20% of the survey population was sufficient to test the hypothesis of the study. The maximum acceptable beta error was 0.20. Subjects were selected for the study according to their nutritional status.

Since the purpose of the study was to detect early changes occasioned by mild stunting, the sample population was divided into two groups according to HAZ, namely, stunted ($\text{HAZ} < -1$ and ≥ -2) and non-stunted ($\text{HAZ} \geq -1$). Participants were further classified according to BMI-for-age percentiles as overweight ($\geq 85^{\text{th}}$), normal ($> 5^{\text{th}}$ and $< 85^{\text{th}}$) or underweight ($\leq 5^{\text{th}}$) by comparison with standard reference values based on the Centers

for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 growth charts for the United States for children and adolescents ¹¹.

Prior to the commencement of the study, all potential participants were submitted to a clinical examination and anamnesis, and laboratory tests, which included blood, urine and parasitological investigations. Subjects presenting infectious or parasitic diseases were treated according to standard protocols of the Hospital of São Paulo, UNIFESP, and subsequently included in the study.

Individuals diagnosed with genetic syndromes, neurological problems, dementia, or cardiovascular, respiratory or metabolic disorders were excluded from the study, as were those using corticosteroids or presenting any physical limitations. Participants were examined by a trained pediatrician and classified according to pubertal development by Tanner's ¹² recommendations. Individuals who had attained the appropriate WHO cut-off points (breast-stage 2 for girls and genitalia-stage 3 for boys) were considered pubertal ¹³. It was not found any individual with early or delayed puberty in the study. Measurements of LH, FSH and testosterone were not done.

The weight of each participant was obtained by single measurement using a Country Technologies (Gays Mills, WI, USA) model SD-150 platform scale with a capacity of 150 kg and an accuracy of 10 g. Stature was assessed using an AlturExata (TBW, São Paulo, Brazil) portable stadiometer with a precision to the nearest 0.1 cm. BMI values were determined as the quotient between weight and height squared (kg/m^2). In order to evaluate waist circumference, subjects were asked to assume a standing position with the abdomen and arms relaxed alongside the body, and a flexible measuring tape (0.1

mm accuracy) was placed horizontally at the midpoint between the bottom edge of the last rib and the iliac crest. Measurements were taken with the tape firmly applied on the skin, but without compression of tissues.

Body composition, including fat mass, fat-free soft tissue and abdominal fat, was analyzed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Hologic (Bedford, MA, USA) model QDR-4500 A densitometer. A body composition phantom, provided by the manufacturer, was used to calibrate the equipment before each set of measurements. Total body fat and lean mass were estimated with the aid of Hologic enhanced whole body software (version 8.26). The abdominal region of interest was defined manually by adjusting the lines between upper L1 and lower L4 and the inner costal margin of the whole body scan.

The height-for-age (Z-score), BMI (kg/m²) and BMI-for-age (percentile) were calculated by the program EPI-INFO for Windows, using the National Center for Health Statistics reference (Centers for Disease Control, 2000). For nutritional status variables, differences between stature groups were examined with Mann-Whitney test. Whilst differences in body composition were calculated using ANCOVA adjusted for age and weight. The significance level was fixed on 0.05. SPSS for Windows version 16.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses.

The study was submitted to, and approved by, the Committee of Ethics in Research of the Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP; protocol no. 0284/08). All procedures employed complied with the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki as stated by the World Medical Association. Written informed consent was

obtained from the participants, or their parents or legal guardians where appropriate, prior to the commencement of the study.

3. Results

The study population ($n = 96$) comprised 45.8% females and 54.2% males, of whom 57.3% had already reached puberty. The socioeconomic characteristics of the population (Table 1) revealed that, although the families of the participants were poor, the mean daily per capita income was above the poverty level (generally considered to be in the region of US\$1.25). However, illiteracy amongst mothers was quite high at around 11%, and a significant number of homes comprised inadequate shacks built wholly or partly with scrap wood.

Pre-pubertal stunted males presented mean weight, BMI, as well as BMI-for-age percentiles, that were significantly lower than those of corresponding non-stunted boys (Table 2). In pubertal male and pre-pubertal and pubertal female groups, however, there were no significant differences in these parameters between stunted and non-stunted individuals (Table 2). In all groups the variable height-for-age (score Z) was significantly different, as was the selection criteria for the groups (Table 2). The distribution of the study population according to nutritional status, based on CDC BMI-for-age percentiles, is shown in Table 3. With respect to the pre-pubertal groups, the prevalence of overweight among boys was higher than among girls, whereas the opposite was the case for the pubertal groups. In pubertal groups of both genders, the prevalence of overweight was higher among individuals with normal stature compared with stunted individuals.

The results of DXA analyses of body composition of the pre-pubertal and pubertal groups are shown in Table 4. The mean values of body and abdominal fat (in absolute terms and as percentage values) and of waist circumference of stunted pre-pubertal girls were significantly larger than those of non-stunted girls, whilst no differences in any of the evaluated parameters were observed between stunted and non-stunted pre-pubertal boys. Considering the pubertal groups, stunted girls presented significantly higher mean levels of body fat (in absolute terms) and abdominal fat (in absolute terms and as percentage values) in comparison with non-stunted females. A tendency towards larger waist circumference was observed among stunted girls. Pubertal stunted boys, however, exhibited significantly higher mean levels of body and abdominal fat (in absolute terms and as percentage values), lower fat free mass (in absolute terms and as percentage) and greater waist circumference in comparison with non-stunted males.

4. Discussion

The rate of nutritional transition in developing countries remains a matter of considerable debate since some studies reveal very rapid shifts from undernutrition to obesity amongst teenagers ^{14, 15}, while others show a clear co-existence of undernutrition and obesity ^{1,16}. The association between undernutrition and obesity is of particular importance since it has been reported that the combination of undernutrition-related diseases, infections and obesity-related syndromes contributes significantly to the disease burden in many countries ¹.

In the past, it has been suggested that children with mild to moderate undernutrition (defined by HAZ and WAZ between -2 and -1) are likely to present mortality rates that

are more than two-fold higher than those of healthy children ¹⁷⁻¹⁹. It has also been shown that children with mild undernutrition exhibit impaired immunocompetence and tend to suffer more severe infections than healthy individuals ^{18,19}. It is reasonable to expect higher mortality rates among children with mild undernutrition in comparison to normal children, since they are more likely to descend into severe undernutrition than their healthy counterparts ¹⁷. Additionally, Rao et al. ¹⁹ have reported that between 16 to 80% of all nutrition-related deaths are associated with mild to moderate undernutrition rather than severe undernutrition. The same authors described that 85% of Indian children suffer from mild to moderate undernutrition while only 10% are severely malnourished.

According to the most recent WHO standards, pre-adolescent and adolescent subjects presenting HAZ and WAZ in the range -2 to -1 are now considered normal ²⁰, and this differs from previous standards that considered Z scores between these limits to represent mild undernutrition ²¹. Probably the concern regarding mild undernutrition, which formed the basis of earlier studies, has now diminished owing to a worldwide reduction in the prevalence of undernutrition and an increase in obesity amongst children and adolescents. However, accurate and precise cut-off points are very important in the early detection of nutritional disorders since they allow rapid intervention and also assist in avoiding or minimizing the development of such conditions and the consequent risk of contracting non-communicable diseases in later life.

Previous studies have shown that moderate to severely undernourished pre-adolescent and adolescent subjects exhibit alterations in body composition ^{4,5,8}. In order to examine

the hypothesis that pre-adolescent and adolescent subjects with mild undernutrition also exhibit alterations in body composition, body fat, abdominal fat, fat free mass and lean body mass/height have been determined in pre-pubertal and pubertal individuals presenting HAZ in the range < -1 and ≥ -2 .

In the present study, the stature of the parents of the participants was not taken into consideration since many reports have demonstrated that genetic profile is only useful as a predictor of offspring stature for high socio-economic groups within which the growth potential can be fully expressed^{22, 23}. In low socio-economic groups, however, parental stunting may arise from the cumulative effect of poverty endured by several family generations. As recognized by WHO and other authors, stunting may be considered primarily as a good measure of overall social deprivation^{25, 26}.

The results reported herein showed that pre-pubertal stunted girls, but not boys, presented higher average body and abdominal fat content and larger waist circumference in comparison with their counterparts of normal stature, independent of BMI, in spite of the small number of individuals. Within the pubertal groups, stunted girls showed a greater accumulation of abdominal fat than non-stunted females, while stunted boys presented higher body and abdominal fat content, larger waist circumference than their non-stunted counterparts. It has been reported that waist circumference is more representative of central adiposity than BMI. And is a better parameter for indicating morbidity and risk factors²⁷. In the present study, both waist circumference and abdominal fat in pubertal individuals were evaluated in order to improve the diagnosis of central adiposity.

Among stunted individuals only pubertal girls showed percentage of body fat (33%) above recommended means (30%) for gender and age ²⁸. Non-stunted pubertal girls showed a lower value, but with the mean within the maximum limit of 30%, that could be considerate inadequate or excessive for the age ²⁹. In addition, it called our attention the fact that a high percentage of pre-pubertal non-stunted boys and pubertal non-stunted girls were diagnosed as overweight. The higher percentage of overweight pre-pubertal non-stunted boys (mean percentile 70.4) could be explained by the typical “fat wave” at this age group that disappears with the onset of puberty, as seen for the pubertal group.

A number of researchers ^{4, 8, 9} have reported associations between stunting, accumulation of abdominal fat and lower levels of lean body mass in Guatemalan, Brazilian and African youngsters, and such findings are similar to those presented in this study. It is important to emphasize, however, that in these studies more rigorous cut-off points were employed to diagnose stunting. Our results show, however, that metabolic changes such as increased abdominal fat can be observed using a cut-off point that includes mild cases of stunting. On this basis, it is clearly essential to consider more sensitive cut-off points (< -1 and ≥ -2 Z scores) in the classification of stature in order to allow an increased vigilance of the metabolic changes that occur in mild nutritional stunting.

It has been proposed that nutritional deprivation during the fetal period and early childhood may lead to adaptations that could result in the development of obesity during later life ¹⁵. The results presented herewith not only support this hypothesis but further suggest that the alterations in metabolism and body composition observed during the

pre-pubertal and pubertal stages of development may predict the later development of non-communicable diseases.

In summary, pre-pubertal and pubertal stunted girls and pubertal stunted boys showed mean levels of abdominal fat that were significantly higher than those of their non-stunted counterparts. Additionally, pre-pubertal and pubertal stunted males exhibited increased body fat in comparison with their corresponding non-stunted groups. These results show that it is possible to detect significant changes in body composition, particularly with respect to abdominal fat, in adolescents with mild stunting ($HAZ < -1$ and ≥ -2). It is imperative, therefore, to diagnose and treat teenagers presenting mild stunting in order to preclude or minimize negative consequences in later life.

Acknowledgments

The authors wish to thank the Fundação de Amparo Pesquisa do Estado de São Paulo and the International Atomic Energy Agency for sponsoring the study.

References

- 1 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, Mathers C, Rivera J. for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371:243-60.
- 2 Corvalan C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol* 2007;36:550-7.
- 3 Hoffman DJ, Sawaya AL, Coward WA, Wright A, Martins PA, de Nascimento C, Tucker KL, Roberts SB. Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1025-31.
- 4 Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol* 1999;149:177-85.
- 5 Hoffman DJ, Martins PA, Roberts SB, Sawaya AL. Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Nutrition* 2007;23:640-6.
- 6 Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006;35:93-9.
- 7 Walker SP, Gaskin PS, Powell CA, Bennett FI. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on body mass index, fatness and fat distribution in mid and late childhood. *Public Health Nutr* 2002;5:391-6.
- 8 Martins PA, Hoffman DJ, Fernandes MT, Nascimento CR, Roberts SB, Sesso R, Sawaya AL. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their non-stunted counterparts: a prospective study. *Br J Nutr* 2004;92:819-25.

- 9 Benefice E, Garnier D, Simondon KB, Malina RM. Relationship between stunting in infancy and growth and fat distribution during adolescence in Senegalese girls. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:50-8.
- 10 Neovius M, Rossner SM, Vagstrand K, von Hausswolff-Juhlin YL, Hoffstedt J, Ekelund U. Adiposity measures as indicators of metabolic risk factors in adolescents. *Obes Facts* 2009;2:294-301.
- 11 Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.
- 12 Tanner JM. The development of the reproductive system. In: *Growth and adolescence*. 2nd Edn. Oxford: Blackwell; 1962. p.28-39.
- 13 World Health Organization (1995) *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Infants and Children*. Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO
- 14 Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Latin America: the case of Chile. *Nutr Rev* 2001;59:170-6.
- 15 Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994;52:285-98.
- 16 Lanigan J, Singhal A. Early nutrition and long-term health: a practical approach. *Proc Nutr Soc* 2009;68:422-9.
- 17 Martorell R, Ho TJ. Malnutrition, morbidity, and mortality. *Popul Dev Rev* 1984;10 Suppl:49-68.

- 18 Pelletier DL. The relationship between child anthropometry and mortality in developing countries: implications for policy, programs and future research. *J Nutr* 1994;124 Suppl:2047-81S.
- 19 Rao VG, Sugunan AP, Murhekar MV, Sehgal SC. Malnutrition and high childhood mortality among the Onge tribe of the Andaman and Nicobar Islands. *Public Health Nutr* 2006;9:19-25.
- 20 World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/en/> (accessed June 2010)
- 21 World Health Organization. Measuring change in nutritional status. Guidelines for assessing the nutritional impact of supplementary feeding programme. Geneva: WHO; 1983.
- 22 Amigo H, Bustos P. [Risk factors of short stature in Chilean school children from rural areas of high social vulnerability]. *Arch Latinoam Nutr* 1995;45:97-102.
- 23 Voss LD, Mulligan J, Betts PR. Short stature at school entry - an index of social deprivation? (The Wessex Growth Study). *Child Care Health Dev* 1998;24:145-56.
- 24 Gopalan, C. Undernutrition: measurement. Osamni, S.R. Nutrition and poverty. Oxford: Clarendon, 1992:29-47.
- 25 Florencio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Sawaya AL. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in north-eastern Brazil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:26-33.
- 26 Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-41.

- 27 Bergmann GG, Gaya A, Halpern R, Bergmann ML, Rech RR, Constanzi CB, et al. Waist circumference as screening instrument for cardiovascular disease risk factors in schoolchildren. *J Pediatr (Rio J)*.2010; 86(5):411-416.
- 28 Lohman TG. Advances in body composition assessment. Champaign, IL: Human Kinetics, 1992.
- 29 Alwis G, Rosengren B, Stenevi-Lundgren S, D ppe H, Sernbo I, Karlsson MK. Normative dual energy X-ray absorptiometry data in Swedish children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2010; 99(7):1091-9.

Table 1 - Socioeconomic characteristics of the study population (n=62).

Parameter	Value
Schooling (measured as percentage illiteracy)	
Mother	10.6%
Father	5.6%
Family size	
Average number of people per dwelling	6±3.6
Income	
Monthly family income	US\$ 484 ±328.0
Daily per capita income	US\$ 4±2.7
Type of abode	
Wooden house	6.0%
Wooden + brick house	3.9%
Brick house	90.2%

Table 2 - Nutritional status of the study population

Pubertal stage	Girls			Boys		
	Non-Stunted ^a	Stunted ^b	p	Non-Stunted ^a	Stunted ^b	p
Pre-Pubertal	(n = 10)	(n = 4)		(n = 20)	(n = 7)	
Age (years)	7.9 ± 1.4	8.7 ± 1.0	0.3	9.0 ± 1.7	9.9 ± 1.3	0.1
Height (cm)	132.6 ± 9.0	124.5 ± 4.1	0.1	136.8 ± 8.7	131.0 ± 7.3	0.3
Weight (kg)	28.4 ± 7.8	25.3 ± 4.0	0.4	36.8 ± 13.4	25.7 ± 4.5	0.01
BMI (kg/m ²)	16.0 ± 3.3	16.3 ± 1.9	0.7	19.1 ± 4.2	14.9 ± 2.1	0.01
BMI-for-age percentile	40.9 ± 30.6	44.1 ± 31.8	1.0	70.4 ± 24.3	22.13 ± 31.7	0.01
Height-for-age Z score	0.52 ± 1.08	-1.6 ± 0.2	0.01	0.13 ± 0.85	-1.31 ± 0.23	0.01
Pubertal	(n = 21)	(n = 9)		(n = 15)	(n = 10)	
Age (years)	12.1 ± 2.6	12.6 ± 1.0	0.6	12.8 ± 2.3	13.3 ± 0.9	0.3
Height (cm)	155.1 ± 9.4	146.1 ± 5.2	0.02	158.8 ± 13.4	149.1 ± 6.1	0.1
Weight (kg)	56.3 ± 18.3	48.3 ± 12.7	0.4	50.3 ± 12.6	42.7 ± 9.0	0.2
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 5.7	22.4 ± 5.2	0.8	19.7 ± 3.1	19.2 ± 3.8	0.7
BMI-for-age percentile	73.30 ± 24.36	70.02 ± 39.50	0.9	55.4 ± 30.2	45.5 ± 42.7	0.2
Height-for-age Z-score	0.46 ± 0.6	-1.6 ± 0.3	0.01	0.3 ± 0.98	-1.73 ± 0.14	0.01

Values are expressed as mean ± standard deviation

* Mean values were significantly different according to Mann-Whitney test ($p < 0.05$);

^a Height-for-age Z score ≥ -1 ; ^b Height-for-age Z score < -1 and ≥ -2

Table 3 - Nutritional status of the pre-pubertal and pubertal groups classified according to body mass index ^a

	Girls		Boys		Total
Pubertal stage	Non-Stunted ^b	Stunted ^c	Non-Stunted ^b	Stunted ^c	<i>n</i> [row %]
	<i>n</i> (column %) [row %]	<i>n</i> (column %) [row %]	<i>n</i> (column %) [row %]	<i>n</i> (column %) [row %]	
Pre-pubertal					
Undernutrition (≤ 5 th percentile)	1 (3.2) [20]		1 (2.8) [20]	3 (17.6) [60]	5 [100]
Normal (> 5 th to < 85 th percentile)	7 (22.6) [28]	4 (30.8) [16]	10 (28.6) [40]	4 (23.5) [16]	25 [100]
Overweight (≥ 85 th percentile)	2 (6.5) [18.2]		9 (25.7) [81.8]		11 [100]
Pubertal					
Undernutrition (≤ 5 th percentile)		2 (15.4) [40]		3 (17.6) [60]	5 [100]
Normal (> 5 th to < 85 th percentile)	12 (38.7) [44.4]	1 (7.7) [3.7]	10 (28.6) [37.0]	4 (23.5) [14.8]	27 [100]
Overweight (≥ 85 th percentile)	9 (29.0) [39.1]	6 (46.1) [26.1]	5 (14.3) [21.7]	3 (17.6) [13.0]	23 [100]
Total					
<i>n</i> (column %)	31 (100)	13 (100)	35 (100)	17 (100)	

^a Based on standard reference of the Centers for Disease Control and Prevention [15].

^b Height-for-age Z score ≥ -1

^c Height-for-age Z score < -1 and ≥ -2

Table 4- Body composition of the study population

Pubertal stage	Girls		p	Boys		p
	Non-Stunted ^a (n = 10)	Stunted ^b (n = 4)		Non-Stunted ^a (n = 20)	Stunted ^b (n = 7)	
Pre-Pubertal						
Body fat (kg)	7.2 ± 0.6	9.1 ± 0.8	0.01	8.8 ± 1.8	10.0 ± 1.8	0.2
Body fat (%)	24.5 ± 1.9	29.9 ± 2.2	0.03	23.3 ± 4.5	23.2 ± 5.0	0.1
Lean body mass/height (g/cm)	158.0 ± 10.4	158.2 ± 11.6	0.9	191.1 ± 12.0	183.2 ± 13.7	0.2
Fat free mass (kg)	20.1 ± 0.9	18.6 ± 1.2	0.06	24.9 ± 1.8	23.6 ± 1.8	0.1
Fat free mass (%)	21.1 ± 0.9	19.4 ± 1.2	0.05	26.1 ± 1.8	24.7 ± 1.8	0.1
Abdominal fat (kg)	0.4 ± 0.03	0.7 ± 0.02	0.03	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.3
Abdominal fat (%)	20.7 ± 1.9	27.4 ± 2.0	0.01	20.3 ± 4.4	20.3 ± 5.0	0.1
Waist circumference (cm)	54.7 ± 1.3	59.7 ± 2.6	0.02	61.8 ± 4.4	61.5 ± 5.3	0.9
Pubertal	(n = 21)	(n = 9)		(n = 15)	(n = 10)	
Body fat (kg)	17.1 ± 2.7	19.9 ± 2.7	0.01	8.6 ± 2.7	13.4 ± 2.8	0.01
Body fat (%)	30.4 ± 5.0	33.6 ± 5.1	0.1	18.1 ± 4.6	26.3 ± 4.7	0.01
Lean body mass/height (g/cm)	231.4 ± 21.1	245.8 ± 21.3	0.1	246.4 ± 12.0	243.2 ± 12.3	0.5
Fat free mass (kg)	34.4 ± 3.20	34.8 ± 3.0	0.7	37.8 ± 1.93	34.6 ± 1.9	0.02
Fat free mass (%)	36.1 ± 3.20	36.4 ± 3.3	0.8	39.7 ± 1.93	36.3 ± 2.2	0.01
Abdominal fat (kg)	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.3	0.02	0.4 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.01
Abdominal fat (%)	29.8 ± 6.9	37.6 ± 6.9	0.01	15.7 ± 5.0	24.6 ± 5.4	0.01
Waist circumference (cm)	71.8 ± 6.4	77.0 ± 6.3	0.06	66.2 ± 4.6	73.4 ± 4.7	0.01

Values are expressed as mean ± standard deviation

* Mean values were significantly different according to ANCOVA (p < 0.05; adjusted for age and weight);

^a Height-for-age Z score ≥ -1; ^b Height-for-age Z score < -1 and ≥ -2

Artigo 2

(Aceito para publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia)

Título em Português: A baixa estatura leve está associada ao aumento da pressão arterial em adolescentes com sobrepeso.

Título em Inglês: Mild stunting is associated with higher blood pressure in overweight adolescents

Short title: Mild stunting and high blood pressure

Palavras-chave: Pressão Arterial, Pobreza, Adolescentes.

Keywords: blood pressure, low-income population, adolescents.

Abstract

Background Studies have shown that pre/postnatal undernutrition exhibit higher risk of non communicable diseases such as diabetes, hypertension and obesity in adulthood.

Objective To determine if overweight adolescents with mild stunting [height-for-age Z scores (HAZ) in the range <-1 to ≥-2] exhibit higher blood pressure than overweight individuals with normal stature ($\text{HAZ} \geq -1$).

Methods Participants were classified as mildly stunted or of normal stature, and further stratified according to body mass index-for-age percentiles as overweight, normal or underweight. Systolic (SBP) and diastolic (DPB) blood pressures were determined according to guidelines, and abdominal fat was analyzed by dual energy X-ray absorptiometry.

Results Mild stunted overweight individuals showed higher DBP values ($p=0.001$) than those underweight counterparts (69.75 ± 12.03 and 54.46 ± 11.24 mmHg, respectively), but similar to those of normal BMI. No differences were found in DBP values of normal, overweight and underweight individuals among the normal stature groups. An increase in SBP ($p=0.01$) among mild stunted individuals was found when those with overweight were compared to their underweight and normal BMI counterparts (114.70 ± 15.46 , 97.38 ± 10.87 and 104.72 ± 12.24 mmHg, respectively). Although no differences were observed in the means of SBP between mild stunting and normal stature groups, a significant intercept was found ($p=0.01$), revealing higher SBP among stunted individuals. There was a correlation between SBP and abdominal fat ($r=0.42$, $\rho=0.02$) among stunted group.

Conclusions Stunted individuals with overweight showed higher SBP than those of normal stature and overweight. These findings confirm that mild stunting increase the risk of future hypertension and alterations are evident at early age.

Introduction

Undernutrition is a global health problem, the consequences of which are particularly evident in developing countries where 32% of children younger than 5 years (178 million infants) are stunted ¹. A representative study conducted in Brazil has shown that the prevalence of stunting among children and adolescents aged between 10 and 19 years varied according to economic class ². Thus, while 22.1% of males with a monthly income of up to one quarter of a minimum salary were stunted, only 5.9% of those with monthly earnings of more than five minimum salaries suffered from the effects of stunting. The main causes of stunting include poor prenatal care, deficient weight gain during pregnancy, premature weaning or inadequate supplementary feeding, low educational level of the mother, qualitative and/or quantitative insufficiency of food intake during childhood, and high frequency of infections ³.

Several epidemiological studies have shown that children who had suffered from growth deficit during the intrauterine period or in early life tended to exhibit a higher risk of developing non-communicable diseases such as diabetes, hypertension and obesity in adulthood ⁴⁻⁶. Moreover, such risks appear to be dependent on the environmental conditions under which the individuals live ⁷⁻⁹. According to recent studies of children and adolescents with nutritional stunting, reduction in linear growth during childhood increases the susceptibility to obesity ¹⁰ and hypertension ¹¹. Fernandes *et al.* ¹² reported that the average prevalence of hypertension among adolescents of low socioeconomic status and stunting was 21% and, within this group, the prevalence of systolic or diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) above the 90th percentile (adjusted for height) was 51%. A study involving Brazilian adults from impoverished areas ¹³ revealed that the association between stunting and

hypertension was stronger in women (38.5%) than in men (18.4%), and that the prevalence of hypertension among obese stunted women was 50%. These findings highlight the positive relationship between increased body mass index (BMI) and hypertension, and also serve to demonstrate that stunting is an aggravating factor ¹⁴.

A World Health Organization (WHO) recommendation published in 2007 ¹⁵ amended the previous 1983 classification ¹⁶ of children and adolescents with height-for-age Z scores (HAZ) between -2 and -1 from “mildly stunted” to “normal”. The hypothesis tested in the present study was that overweight children and adolescents with HAZ in this critical range exhibit higher blood pressure than their overweight counterparts without mild stunting and should not, therefore, be categorized as having normal stature. If this hypothesis is correct, then individuals with mild stunting would exhibit alterations in blood pressure similar to those found in individuals with moderate/severe stunting, thus indicating the need to consider more sensitive cut-off points in the classification of stature in order to prevent non-communicable diseases in adulthood.

Methods

The study was approved by the Committee of Ethics in Research of the Universidade Federal de São Paulo (protocol no. 0284/08). All of the procedures employed complied with the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki as stated by the World Medical Association. Written informed consent was obtained from the participants, or their parents or legal guardians where appropriate, prior to the commencement of the study.

The cross-sectional study involved a sample population of 309 children and adolescents, with ages in the range 9 to 19 years, who were attending government-funded schools and other institutions located in impoverished areas near to the campus of UNIFESP. The sample size was determined on the basis of a maximum acceptable type II *error* rate (beta level) of 0.2 (i.e. 20%).

Socioeconomic and environmental data were obtained from the parents or legal guardians of the participants by application of a specific questionnaire. Weight was determined by single measurement using a Country Technologies (Gays Mills, WI, USA) model SD-150 platform scale with a capacity of 150 kg and a precision of 100 g. Stature was assessed by a trained researches using a portable stadiometer (AlturExata; TBW, São Paulo, Brazil) with a precision to the nearest 0.1 cm. BMI values were determined as the quotient between weight and the square of the height (kg/m^2). Measurements were made with participants wearing light clothes and with bare feet.

Nutritional status was calculated using Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, GA, USA) Epi Info version 2000. The sample population was subsequently divided into two groups on the basis of the original classification of mild

stunting (HAZ <-1 to ≥-2) and normal stature (HAZ ≥-1). Participants were further stratified according to BMI-for-age percentiles as overweight ($\geq 85^{\text{th}}$), normal ($> 5^{\text{th}}$ and $< 85^{\text{th}}$) or underweight ($\leq 5^{\text{th}}$) by comparison with standard reference values based on CDC 2000 growth charts for children and adolescents ¹⁷.

Body composition, including fat mass, was assessed by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Hologic (Bedford, MA, USA) model QDR-4500 A densitometer. The equipment was calibrated prior to each series of measurements. Total body fat and lean mass were estimated with the aid of the Hologic Enhanced Whole Body software package (version 8.26). The abdominal region of interest was defined manually by adjusting the lines between upper L1 and lower L4 to the inner costal margin of the whole body. Owing to the high cost of this technique, approximately 25% of the study population ($n = 80$) was evaluated with respect to body composition.

In order to classify participants according to pubertal development, all were examined by a pediatrician following the procedure described by Tanner ¹⁸. Individuals who had attained the appropriate WHO cut-off points (defined as breast-stage 2 for girls and genitalia-stage 3 for boys) were considered to be in the pubertal stage, whereas those who had not reached these stages were considered pre-pubertal ¹⁹.

Blood pressure was measured using a conventional sphygmomanometer equipped with an inflatable cuff of a size appropriate to the age range of the participants. The subject was placed in a seated position and rested for 10 min, following which the cubital fossa was elevated to heart level and three measurements were carried out at 5 min interval. SBP was determined at the onset of the first Korotkoff sound, while DBP was

determined after the disappearance of the fifth Korotkoff sound ²⁰. Blood pressure was expressed as the mean value $\pm$ standard deviation of the three measurements.

Mean values of age, stature, weight, BMI and abdominal fat of the normal and mildly-stunted groups were compared using the Student *t* test. Two way analysis of variance (BMI cut offs *versus* stature group) and Tukey HSD post-hoc analysis were employed in the comparison of SBP and DBP. Similar procedures were used for the comparison of individuals following their further stratification according to gender and pubertal stage. We analyzed correlation between SBP and percentage abdominal fat within the mildly stunted group. All analyses were performed using Statistica 6 for Windows (Statsoft, Tulsa, OK, USA) with the level of statistical significance set at $p < 0.05$.

Results

The study population ($n = 309$) comprised 165 (53.5%) males and 144 (46.5%) females, of whom 53.5% were in the pubertal phase. The mean daily per capita income was US\$ 4.00, characterising the population as poor (monthly family income US\$484 $\pm$ 328). Illiteracy amongst mothers and fathers was 11% and 5.6% respectively. Approximately 10% of homes were inadequate shacks built wholly or partly with wood (average number of people per dwelling 6 $\pm$ 3.6).

There were no statistically significant differences between mildly stunted and normal children and adolescents with regard to age, height, BMI-for-age percentile and percentage of abdominal fat (Table 1). However, the mean weight and BMI values of subjects classified as having mild stunting were smaller than those of normal subjects. Additionally, while 10.9% of mildly stunted individuals were underweight (BMI-for age $\leq 5^{\text{th}}$ percentile) and 16.8% were overweight (BMI-for age $\geq 85^{\text{th}}$ percentile), in the normal stature group only 4.7% were underweight whereas 41.4% were overweight. Similar results were obtained from analyses in which individuals were further stratified according to gender and pubertal stage (data not shown).

According to the 2-way ANOVA results for SBP, the interaction was significant ($p = 0.01$) meaning that the 2 stature groups presented distinct behaviour patterns as related to BMI classification (Figure 1). In fact, within the mildly stunted group, SBP values of overweight subjects were significantly higher ($p = 0.02$) than those of individuals with normal weight (114.70 ± 15.46 and 104.72 ± 12.24 mmHg, respectively) whereas within the normal stature group, there were no significant differences between the SBP values of overweight and normal individuals (109.39 ± 10.93 and 109.45 ± 15.03

mmHg, respectively).

In relation to diastolic blood pressure, the overweight mild stunted group presented a significant increase in comparison to underweight mild stunted group (69.75 ± 12.03 mmHg and 54.46 ± 11.24 mmHg, $p = 0.01$, respectively), being similar to normal BMI (62.44 ± 9.42 mmHg, $p = 0.15$). In the normal stature group, overweight individuals presented similar values of DBP (67.42 ± 10.30 mmHg) in comparison to underweight and normal BMI (56.11 ± 13.89 mmHg, $p = 0.46$; 63.16 ± 12.76 mmHg, $p = 0.11$, respectively) (Figure 1).

Within the mildly stunted group there was a weak, but statistically significant, correlation ($r = 0.42$, $p = 0.02$) between SBP and abdominal fat (Fig. 2), while in the normal group the association between these variables was not significant ($r = 0.18$, $p = 0.15$).

Discussion

Several factors that are known to be associated with hypertension in adults have also been linked to increased blood pressure in childhood and adolescence ¹⁴. Among the environmental factors associated with the physiopathology of hypertension, overweight has been recognised as the determining element not only in adults but also in children. Furthermore, stunting, is believed to be associated with increased blood pressure ²¹, although few studies have focused on this aspect.

The most recent recommendation of WHO ¹⁵ modified the previous classification ¹⁶ of children and adolescents with height-for-age Z scores (HAZ) in the range of -2 and -1 from “mildly stunted” to “normal”. It is likely that earlier concerns about mild undernutrition, which formed the basis of previous studies, have diminished somewhat because of a worldwide decline in the prevalence of undernutrition accompanied by a dramatic increase in obesity among the younger segment of the population. However, the establishment of specific and sensitive cut-off points remains crucially important in the detection of nutritional dysfunction at an early age.

The results obtained in the present study confirm the hypothesis that mildly stunted individuals exhibit high blood pressure, and that this condition is aggravated by overweight. This premise is further supported by the demonstration of a significant correlation between SBP and abdominal fat within the group of children and adolescents exhibiting mild stunting.

According to Guidelines ²², the diagnosis of hypertension must be validated by repeated measures, at least in three different occasions. In the present study, a mean of three consecutive blood pressure measurements was performed in only one occasion, which is

a limitation of study. The aim of the present study however, was not a clinical diagnose of hypertension but to detect any alterations in blood pressure values between children and adolescents with different nutritional status that could indicate increased risk of future disease.

Longitudinal studies have shown that children with increased blood pressure, including those with normal stature, tend to develop hypertension during their lifetime ²³. Moreover, studies such as the Bogalusa Heart study ²⁴, which evaluated 116 hypertensive adult patients, revealed that a large percentage of the population presented increased SBP or DBP during infancy (48 and 41%, respectively). By comparing children with normal (≥ 3.0 kg) and low (≤ 2.5 kg) birth weight, Franco et al. ²⁵ discovered that reduced birth weight was correlated with impaired endothelial and brachial artery function, and increased SBP during the first ten years of life. The group of children with low birth weight presented increased levels of uric acid and diminished vascular elasticity, which could lead to the development of cardiovascular diseases (CVD) in adulthood. In a further study, Franco et al. ²⁶ evaluated BMI, lipid profile, serum uric acid and insulin sensitivity and their relationships with leptin, nitric oxide, homocysteine and reactive protein C in 69 children who had been classified as presenting normal ($n = 35$) or low ($n = 34$) weight at birth. Low birth weight was significantly associated with increased homocysteine and reduced nitric oxide levels. Since an increase in homocysteine leads to an elevation in SBP, while augmentation of nitric oxide generates a reduction in SBP, the risk of vascular and metabolic diseases in adulthood is clearly correlated with alterations in the homocysteine and nitric oxide pathways and, consequently, with low weight at birth ²⁶.

More recently our research group has found that the presence of mild stunting is also associated with higher levels of glucose and insulin, diminished function of beta cells, and increased insulin resistance ²⁷.

Conclusions

In conclusion, the present study demonstrated that overweight children and adolescents with mild stunting ($HAZ < -1$ to ≥ -2) showed higher values of SBP in comparison with their counterparts of normal stature ($HAZ \geq -1$). Moreover, an association between abdominal fat with increased values of SBP was found among stunted individuals but not among those with normal stature.

The diagnosis and treatment of mild forms of undernourishment are crucial in order to minimise/prevent harmful consequences in later life. In view of the significant changes observed in mildly stunted youngsters, it is suggested that the cut-off points proposed by WHO in 2007 should be reevaluated.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo for financial support for this study.

Figure legends

Fig. 1 Systolic and Diastolic blood pressure (mean $\pm$ standard deviation) in children and adolescents with mild stunting (height-for-age Z score <-1 to ≥-2) and normal stature (height-for-age Z score ≥-1) as a function of body mass index (underweight $\leq 5^{\text{th}}$ percentile; normal $> 5^{\text{th}}$ to $< 85^{\text{th}}$ percentile; overweight $\geq 85^{\text{th}}$ percentile). Two way ANOVA: BMI factor [F(2,309) =14,54; p=0.01], Stature factor [F(1,309) =0.88; p=0.34], Intercept factor [F(2,309) = 4,44; p=0.01]. * p <0.05 differs from overweight in the correspondent group. † p < 0.05 differs from normal in the correspondent group.

Fig.2 Correlation between Systolic blood pressure (SBP) and percentage abdominal fat among children and adolescents with mild stunting (height-for-age Z score <-1 to ≥-2). SBP = 93.243 + (0.57057 $\times$ abdominal fat %); r = 0.42178; p = 0.02. Dashed lines denote 95% confidence intervals.

Table 1 Nutritional status of the study population

	Mildly-stunted group (<i>n</i> = 119)			Normal group (<i>n</i> = 190)			
Parameter	Mean ± standard			Mean ± standard			ρ value
	deviation	Minimum	Maximum	deviation	Minimum	Maximum	
Age (years)	11.1 ± 2.3	7.0	17.0	10.4 ± 2.5	6.0	18.0	NS
Height (cm)	137.7 ± 12.0	115.0	165.5	145.1 ± 13.6	116.8	187.0	NS
Height-for-age Z score	-1.49 ± 0.3	-1.99	-1.0	0.25 ± 0.8	-1.0	2.97	< 0.01
Weight (kg)	34.9 ± 11.2	20.2	63.9	43.4 ± 17.2	20.2	121.7	< 0.01
Body mass index (kg/m ²)	18.0 ± 3.4	12.6	27.4	20.0 ± 5.0	11.8	39.3	< 0.01
Body mass index -for-age percentile	45.0 ± 31.8	0.1	96.1	64.2 ± 31.5	0.1	99.6	NS
Abdominal fat (%)	22.4 ± 11.8	7.0	47.0	23.9 ± 10.7	11.0	51.0	NS

T-test. NS, not statistically significant

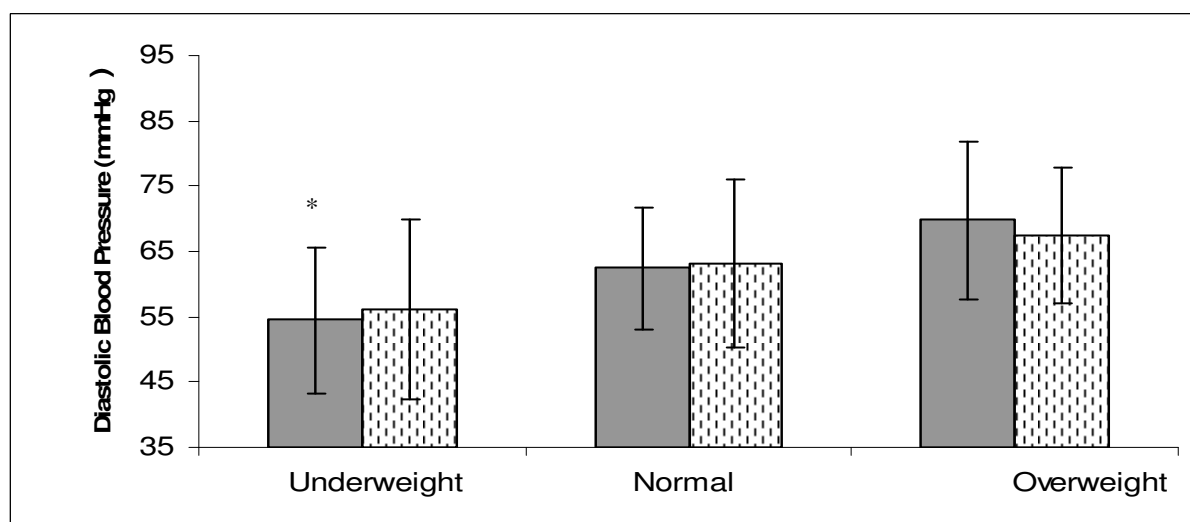
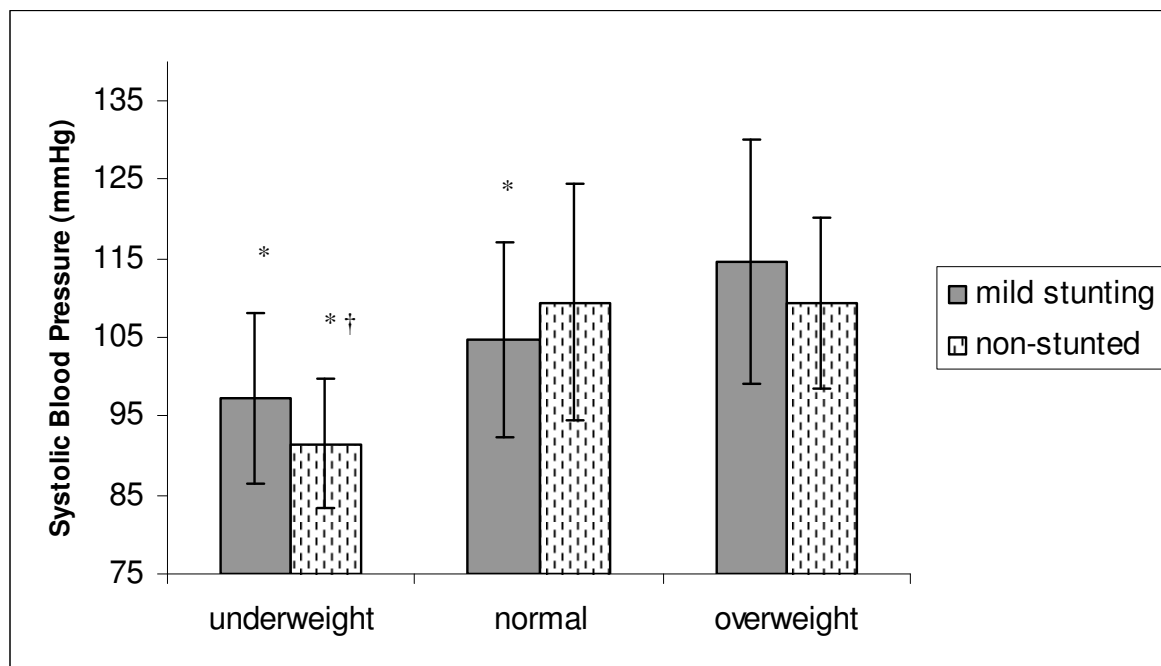


Fig. 1

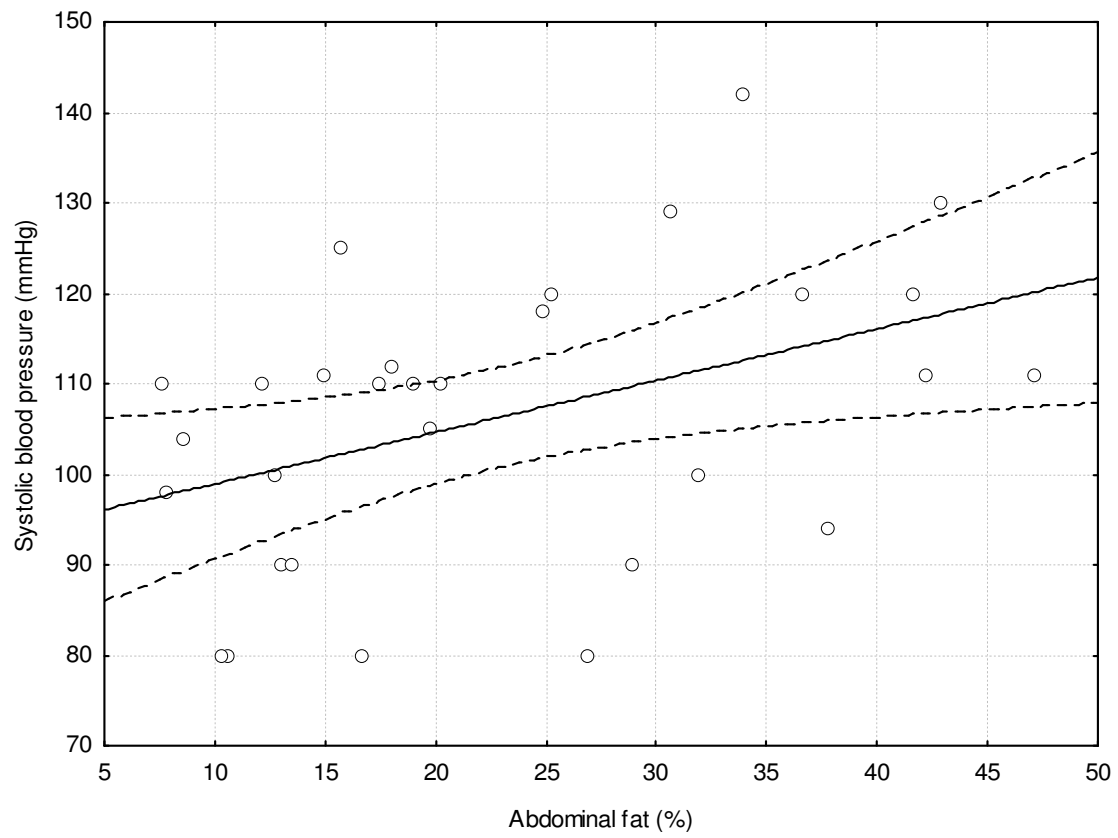


Fig 2

References

- 1 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, *et al.* for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; **371**:243-260.
- 2 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: Antropometria e Análise do Estado Nutricional de Crianças e Adolescentes no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE; 2006.
- 3 Allen LH, Gillespie SR. Improving child growth. In United Nations Administrative Committee on Coordination and Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN) in collaboration with the Asian Development Bank: *What Works? A Review of the Efficacy and Effectiveness of Nutrition Interventions*. Geneva: United Nations University Press; 2001. pp. 36–56. Available at: http://www.unscn.org/layout/modules/resources/files/Policy_paper_No_19.pdf. Accessed December 2010.
- 4 Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol* 1999; **149**:177-185.
- 5 Hoffman DJ, Sawaya AL, Coward WA, Wright A, Martins PA, de Nascimento C, *et al.* Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000; **72**:1025-1031.
- 6 Corvalan C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol* 2007; **36**:550-557.
- 7 Walker SP, Gaskin PS, Powell CA, Bennett FI. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on body mass index, fatness and fat distribution in mid and late childhood. *Public Health Nutr* 2002; **5**:391-396.

- 8 Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006; **35**: 93-99.
- 9 Hoffman DJ, Martins PA, Roberts SB, Sawaya AL. Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Nutrition* 2007; **23**:640-646.
- 10 Khasnutdinova SL, Grjibovski AM. Prevalence of stunting, underweight, overweight and obesity in adolescents in Velsk district, north-west Russia: a cross-sectional study using both international and Russian growth references. *Public Health* 2010; **124**:392-397.
- 11 Kimani-Murage EW, Kahn K, Pettifor JM, Tollman SM, Dunger DB, Gómez-Olivé XF, *et al.* The prevalence of stunting, overweight and obesity, and metabolic disease risk in rural South African children. *BMC Public Health* 2010; **10**:158.
- 12 Fernandes MT, Sesso R, Sawaya AL. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol* 2003; **18**:435-439.
- 13 Florencio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Sawaya AL. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in north-eastern Brazil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; **14**:26-33.
- 14 Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *J Am Med Assoc* 2004; **291**:2107-2113.
- 15 World Health Organization. *The WHO Child Growth Standards*. Geneva: WHO. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/en/>. Accessed June 2010.
- 16 World Health Organization. *Measuring Change in Nutritional Status. Guidelines for Assessing the Nutritional Impact of Supplementary Feeding Programmes for Vulnerable Groups*. Geneva: WHO; 1983
- 17 Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Growth Charts*. Atlanta: CDC. Available at <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Accessed December 2010.

- 18 Tanner JM. The development of the reproductive system. In *Growth at Adolescence*, 2nd edn. Oxford: Blackwell; 1962. pp. 28-39.
- 19 World Health Organization. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee, Technical Report of the World Health Organization Series, no. 854*. Geneva: World Health Organization; 1995. pp. 368-369.
- 20 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics* 2004; **114**:555-576.
- 21 Barker DJ. The fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1999; **130**:322-324.
- 22 Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2010, vol.95, n.1, suppl.1, pp. I-III.
- 23 Bao W, Threefoot AS, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; **8**:657-665.
- 24 Alper-Jr AB, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005; **45**:34-38.
- 25 Franco MCP, Christofalo DMJ, Sawaya AL, Ajzen AS, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006; **48**:45-50.

- 26 Franco MCP, Higa MSE, D'Almeida V, Sousa FG, Sawaya AL, Fortes ZB, *et al.* Homocysteine and nitric oxide are related to blood pressure and vascular function in small-for-gestational-age children. *Hypertension* 2007; **50**:396-402.
- 27 Santos CDL, Clemente APG, Martins VJB, Albuquerque MP, Sawaya AL. Adolescents with mild stunting show alterations in glucose and insulin metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2010.

Artigo 3

(Artigo que será enviado para publicação no Journal of Nutrition)

Waist Circumference as a Marker for Screening Mildly Stunted Children and Adolescents at Risk of Metabolic Disorders^{1,2,3}

Ana P.G. Clemente,⁴ * Carla D.L. Santos,⁴ Vinicius J.B. Martins,⁴ Ana A. Benedito-Silva,⁶ Maria P. Albuquerque,⁵ Mariana B. Fachim,⁴ Anna C. Marchesano⁴ and Ana L. Sawaya⁴

⁴ Departamento de Fisiologia, Disciplina de Fisiologia da Nutrição, Universidade Federal de São Paulo, Rua Botucatu 862, Ed. Ciências Biomédicas, 2º andar, Vila Clementino, 04020-060, São Paulo, SP, Brazil.

⁵ Centro de Recuperação Educacional e Nutricional, Rua das Azáleas, 244, Mirandópolis, 04049-010, São Paulo, SP, Brazil.

⁶ Escola de Artes Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, Av. Arlindo Bértio 1000, 03828-000, São Paulo, SP, Brazil

RUNNING TITLE: Screening for metabolic disorders with WC

WORD COUNT: 5067; NUMBER OF FIGURES: 2; NUMBER OF TABLES: 2

AUTHOR LIST FOR INDEXING: Clemente, Santos, Martins, Benedito-Silva, Albuquerque, Fachim, Marchesano, Sawaya

¹ Supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Proc. 06/56218-0)

² Author disclosures: A.P.G. Clemente, C.D.L. Santos, V.J.B. Martins, A.A. Benedito-Silva, M.P. Albuquerque, M.B. Fachim, A.C. Marchesano and A.L. Sawaya, no conflicts of interest

³ Abbreviations used: ANCOVA (analysis of covariance), BMI (body mass index), DAP (diastolic arterial pressure), HAZ (height-for-age z score), HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), NCD (non-communicable disease), ROC (receiver operating characteristic), SAP (systolic arterial pressure), WC (waist circumference)

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: ana.clemente@unifesp.br; Tel: +55 11 50832108

ABSTRACT

Augmented waist circumference (WC) is associated with non-communicable disease and could represent a valuable marker in screening for metabolic dysfunctions in subjects with insufficient linear growth. The objective of the study was to establish WC cut-off points for the risk of metabolic alterations in stunted and nonstunted children and adolescents, and to test the hypothesis that different cut-off points should be applied to the two stature groups. The cross-sectional study involved 206 subjects (9-.19 y) living in impoverished areas of São Paulo, Brazil. The sample population was divided into groups according to height-for-age z score (HAZ), namely, stunted ($-1 > \text{HAZ} \geq -2$) and nonstunted ($\text{HAZ} \geq -1$), and sub-divided according to gender. Logistic regression analysis was employed to compare individuals with elevated ($> 75^{\text{th}}$ percentile) insulin concentrations, using the Wald test to determine which factors should be employed as predictor variables in the final model. Receiver operating characteristic curves were constructed to determine WC cut-off points that could be used to identify stunted and nonstunted individuals with elevated insulin concentrations. WC cut-off points of 58.25 and 67.2 cm allowed the correct classification of 90.7% of stunted individuals group and 88.7% of nonstunted ones. While the sensitivity of the model was high for stunted and nonstunted (98.8 and 97.2%, respectively), the specificity was modest (57.1 and 41.2%, respectively). The results presented herein suggest that an increase in plasma insulin is one of the primary metabolic deviations that occur in stunted individuals and this alteration was identified at lower WC cut-off point than nonstunted counterparts.

Introduction

It is estimated that around 178 million (or 32%) of young children (≤ 5 years old) living in developing countries suffer from stunting (represented by a height-for-age z score [HAZ] < -2) (1). In Brazil, the prevalence of stunting among undernourished groups is reportedly three-fold greater than that observed in well-nourished populations (2). Furthermore, the adverse effects of poor nutrition are more severe in individuals that have been exposed to this situation since an early age because growing tissues tend to adjust to unfavorable nutritional circumstances. Such plasticity results in alterations in body structure and organ function, and may give rise to physiological disorders (3).

Children and adolescents with stunting, irrespective of their birth weight, are more predisposed to increased body fat (especially abdominal fat) (4-7), diminished rate of fat oxidation (8), reduced resting and postprandial energy expenditure (4), higher systolic and diastolic arterial pressure (SAP and DAP, respectively) (9-11), and lower production of insulin by the pancreas (12). In adult individuals, stunting is associated with increased concentrations of plasma insulin and reduced insulin sensitivity (13,14), hypertension and dyslipidemia (14). Additionally, alterations in these parameters are aggravated in the presence of obesity.

A recent study of the effects of undernutrition during early life on pre-adolescents and adolescents living in impoverished areas of the city of São Paulo, Brazil, revealed that those with mild stunting ($-2 < \text{HAZ} < -1$) presented increased SAP in comparison with nonstunted subjects (15). Additionally, overweight adolescents with mild stunting, presented significantly higher concentrations of plasma insulin, elevated glycemia, increased insulin resistance and diminished pancreatic production of insulin in comparison with individuals of normal body mass index (BMI) and height (16). Another study has shown that abdominal fat and waist circumference (WC) values were significantly higher

in a group of mildly stunted children and adolescents than in a corresponding nonstunted control group (17). It is evident from these findings that children and adolescents with mild stunting present physiological alterations that are very similar to those described earlier for individuals with moderate or severe stunting.

It is widely accepted that enhanced WC values are strongly associated with increased risk of non-communicable diseases (NCDs) (18). The hypothesis considered in the present study is that metabolic alterations associated with NCDs are present in mildly stunted children and adolescents at much smaller increases of abdominal fat and WC than among their nonstunted counterparts. In order to test this hypothesis, we have determined the WC cut-off points for the risk of metabolic alterations, including elevated glucose, total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-C and LDL-C, respectively), triglycerides, SAP and DAP, in children and adolescents with mild stunting and those nonstunted. Identification of a WC cut-off point is a crucial component in developing a strategy for the prevention of metabolic dysfunctions in subjects with insufficient linear growth, particularly in developing countries where the prevalence of stunting is high. The use of such a marker in clinical practice would be very valuable since anthropometrical measurements are inexpensive and straightforward. The implementation of preventive measures among vulnerable populations would ensure a better quality of life for individuals and would serve to minimize future spending by health care systems.

Subjects and methods

Ethical issues

The study was submitted to, and approved by, the Committee of Ethics in Research of the Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP; protocol no. 0284/08). All of the procedures employed complied with the ethical principles contained in the Declaration of

Helsinki as stated by the World Medical Association. Written informed consent was obtained from the participants, or their parents or legal guardians when appropriate, prior to the commencement of the study.

Population

The cross-sectional study involved 206 children and adolescents aged between 9 and 19 years who were attending government-funded schools or other institutions located in impoverished areas in the southern part of the city of São Paulo. Prior to the commencement of the study, potential participants underwent clinical examinations as well as blood, urine and parasitological tests. Individuals diagnosed with genetic and neurological syndromes, dementia, or cardiovascular, respiratory or metabolic disorders were excluded from the study, as were those using anti-inflammatory medications and those with physical limitations. Subjects presenting infectious or parasitic diseases were treated according to normal protocols at the São Paulo Hospital, UNIFESP, and subsequently included in the study.

Socioeconomic, anthropometrical, clinical and laboratory assessment

Socioeconomic and environmental data were obtained from parents or legal guardians by application of a specific questionnaire. The weight of each participant (wearing light clothes and without shoes) was obtained by single measurement using a Country Technologies (Gays Mills, WI, USA) model SD-150 platform scale with a capacity of 150 kg and an accuracy of 100 g. Stature was assessed using an AlturExata (TBW, São Paulo, Brazil) portable stadiometer with a precision of 0.1 cm. BMI values were calculated as the quotient of weight (kg) and the square of the height (m). For the determination of waist circumference, subjects were placed in a standing position with the abdomen and arms relaxed alongside the body, and a flexible measuring tape (1 mm accuracy) was held

horizontally at the midpoint between the bottom edge of the last rib and the iliac crest. Measurements were recorded with the tape applied firmly on the skin, but without compression of tissues.

Blood pressure was measured using a standard clinical sphygmomanometer equipped with an inflatable cuff (of a size appropriate to the age of the participant) located on the right upper arm, at the mid point between the *olecranon* and the *acromion*, and covering 80 to 100% of the arm circumference. The bell of the stethoscope was positioned over the proximal brachial artery medial to the cubital fossa. Subjects were seated and allowed to rest for 10 min, following which the cubital fossa was elevated to heart level and three pressure measurements were carried out at 5 min interval. SAP was determined at the onset of the first Korotkoff sound, while DAP was determined after the disappearance of the fifth Korotkoff sound (19). Arterial pressure was expressed as the mean value $\pm$ standard deviation of three measurements.

A partir da amostra 20 ml de sangue coletada, foram analisados os níveis plasmáticos de glicose (método enzimático colorimétrico), insulina específica sem peptídio-C (método enzimoimunoensaio) e o perfil lipídico foi avaliado por meio da concentração sérica (método enzimático colorimétrico) de colesterol total, LDL - colesterol, HDL - colesterol e triglicerídeos.

Classification of participants

Calculations of nutritional status according to HAZ and BMI-for-age values were performed using Epi-Info 2000 software. The sample population was divided into two groups on the basis of HAZ values, namely, stunted ($-1 > \text{HAZ} \geq -2$) and nonstunted ($\text{HAZ} \geq -1$). Participants were distributed by BMI-for-age percentiles according to standard reference values published in the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States for children and adolescents (20).

All participants were examined by a trained physician and classified according to genderual development in line with the recommendations of Tanner (21). Individuals who had reached the appropriate World Health Organization cut-off points (breast-stage 2 for females and genitalia-stage 3 for males) were considered pubertal (22), whilst those who had yet to attain these stages were classified non-pubertal. None of the participants presented early or delayed puberty, although the concentrations of testosterone, luteinizing hormone or follicle-stimulating hormone were not determined.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using PASW Statistics version 19 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) with the level of statistical significance set at $P < 0.05$. Mean values of the nutritional parameters (age, height, weight, HAZ, BMI and WC) of the stunted and normal groups, stratified according to gender, were compared using the Student t test and the assumptions of homoscedasticity verified using the Levene test. Although it was not possible to confirm the normality of distribution (Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test; $P < 0.001$) for both groups, there was no substantial asymmetry in the values of the nutritional parameters, and no corrective measures (such as log transformation) were employed. Analysis of covariance (ANCOVA) was employed to establish significant differences in plasma insulin, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, SAP and DAP values (adjusted according to age and weight) between the stunted and nonstunted groups.

In order to evaluate the association between WC and the concentrations of plasma insulin and glucose, and serum concentrations of total cholesterol, HDL-C, LDL-C and triglycerides in the two groups, the Spearman rank correlation coefficient was calculated since, for insulin, the principle of homoscedasticity was violated. Logistic regression analysis (forward LR method) was employed to compare individuals with elevated insulin

concentrations ($> 75^{\text{th}}$ percentile) using the Wald test to determine which factors should be employed as predictor variables in the final model. Pubertal stage, gender and WC were defined as independent variables in the regression model.

A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed in order to establish WC cut-off points for individuals in the stunted and nonstunted groups that could be used to predict insulin concentrations above the 75^{th} percentile. Sensitivity was defined as the probability of WC to classify correctly those subjects presenting elevated insulin concentrations ($> 75^{\text{th}}$ percentile; true positives), whereas specificity was defined as the probability of WC to classify correctly those subjects presenting low insulin concentrations ($\leq 75^{\text{th}}$ percentile; true negatives). The area under the ROC curve was employed as a global measure of the general precision of WC as a predictor of elevated insulin, in which an area of 1 would correspond to 100% sensitivity and 100% specificity and, thus, represent a perfect test for discriminating individuals. The shortest distance in the ROC curve was calculated using the function: $\sqrt{(1-\text{sensitivity})^2 + (1-\text{specificity})^2}$, as described by Zhu et al. (23).

Results

The study population comprised 206 children and adolescents (53.5% males and 46.5% females), most of whom (74.6%) were classified as pre-pubertal individuals. The families of the majority of the participants were considered poor with an average of 6.0 ± 3.6 individuals per household with a monthly family income of US\$ 484 ± 328 , which is equivalent to a daily per capita income of approximately US\$ 4 ± 2.7 . The prevalence of illiteracy was higher amongst mothers (10.6%) than fathers (5.6%), and 10% of the dwellings were inadequate shacks constructed of wood or a mix of wood and brick.

The mean values of weight, height, BMI and BMI-for-age percentiles of stunted males and females were significantly lower, and the average ages significantly higher, than

those of corresponding nonstunted individuals (Table 1). The mean WC value for nonstunted females was significantly greater than that for stunted females, although there was no significant difference between the two groups with respect to the WC/height ratio (Table 1). Insulin concentrations were significantly higher in stunted males and females in comparison with their nonstunted counterparts, but the prevalences of elevated ($> 75^{\text{th}}$ percentile) plasma insulin concentrations were similar in all groups. The prevalences of elevated ($> 75^{\text{th}}$ percentile) total serum cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, SAP and DAP within the stunted and nonstunted groups of both genders were similar. There was a significantly higher prevalence of increased plasma glucose among nonstunted females in comparison with their stunted counterparts (Table 1).

There were significant positive correlations between WC and the variables insulin, glucose and DAP for the groups stunted and nonstunted females, and between WC and the variables HDL-C and triglycerides within the group of nonstunted females (Table 2). Significant positive correlations were also observed between WC and the variables insulin, SAP and DAP for stunted and nonstunted males, whereas WC was correlated with glucose only in males (Table 2).

Figure 1 shows the prevalences of elevated ($> 75^{\text{th}}$ percentile) insulin concentrations in stunted (A) and nonstunted (B) individuals distributed according to WC deciles. Within the stunted group, elevated insulin concentrations were observed with prevalences of 10% and higher from the second WC decile onwards, while within the nonstunted group rise in insulin concentrations could only be detected from the fifth WC decile onwards. Around 70-80% of stunted individuals showed raised insulin concentrations from 8th WC decile and above. Differently, prevalence of elevated insulin concentrations among nonstunted individuals reached a maximum of 60% only in the 10th WC decile.

In the logistic regression analysis, the predictor-dependent variable was represented by elevated insulin level, while the independent variables were gender, stage of genderual development and WC. According to the regression model, the first two independent variables mentioned had no influence on the likelihood of presenting elevated insulin concentrations, as indicated by *P* values for the stunted and nonstunted groups of, respectively, 0.518 and 0.491 for gender and 0.541 and 0.752 for pubertal stage. In contrast, the variable WC was significantly associated with elevated insulin concentrations in both groups (stunted group – $B = 0.271$, $X^2_{\text{Wald}}(1) = 6.239$, $P = 0.012$; nonstunted group – $B = 0.119$, $X^2_{\text{Wald}}(1) = 14.386$, $P < 0.001$). Thus, the risk of stunted and nonstunted individuals presenting elevated insulin concentrations was raised by 31.1 and 12.7%, respectively, for each additional increase in WC of 1 cm.

Analysis of the ROC curves revealed cut-off points of 58.25 cm for stunted individuals and 67.20 cm for those nonstunted (Fig. 2). Since the area under the ROC curve for the stunted group was 84.2 ($P = 0.001$) and that for nonstunted individuals was 85.9% ($P < 0.001$), the difference between the respective WC cut-off points was statistically significant.

Discussion

According to the most recent recommendations of the World Health Organization (27), children and adolescents with WAZ and HAZ in the range of -2 to -1, who were previously classified as “mildly undernourished”, are now included in the “normal nutritional status” group. It is likely that earlier concerns about mild undernutrition, which formed the basis of previous studies, have diminished somewhat because of a worldwide decline in the prevalence of undernutrition accompanied by an alarming increase in obesity among the younger segment of the population. However, the application of specific and sensitive cut-off points represents a simple tool for screening nutritional risk and for

monitoring vulnerable children and adolescents in order to ensure their long-term health. The results reported in the present as well as previous studies (15- 17) confirm the original hypothesis that individuals with mild stature deficit present metabolic alterations that are similar to those exhibited by moderately or severely undernourished individuals. Indeed, it has been shown that adolescents with moderate/severe undernutrition may accumulate fat in various parts of the trunk (6), while similar bodily modifications have been observed in stunted children and adolescents (17).

Considering that individuals with increased abdominal fat are more susceptible to metabolic dysfunctions, and that such alterations develop during childhood (23-25), the identification of threshold values for WC in children and adolescents is a crucial component in developing a strategy for the prevention of NCDs in subjects with insufficient linear growth. However, few studies have focused on body composition, especially abdominal adiposity in adolescents with poor linear growth, and its possible association with risk of metabolic alteration (6,17). The present study constitutes the first attempt to propose WC cut-off points for a sample population of children and adolescents with the objective of identifying those with enhanced risk of acquiring NCDs in later life.

The sample population originated from families who were living slightly above the poverty line as defined by the World Bank (US\$ 1.00 per capita per day). Stunting is mainly a result of inadequate living conditions, a high degree of maternal illiteracy and inadequate insufficient food intake to meet the specific needs. Additionally, there is evidence that poor quality of life during infancy is associated with increased risk of NCDs in adulthood. Indeed, studies involving diabetic adults have indicated a strong association between inadequate living conditions (lack of potable water, for example) during childhood and the development of diabetes (13,26).

In the present study, the mean values of weight, height and BMI of the group of individuals exhibiting mild stunting were lower than those of the nonstunted group, although WC/height ratio was similar in both groups independent of gender. However, the insulin concentrations of stunted males and females were higher in comparison with those of their nonstunted counterparts and, when groups were distributed according to WC deciles, a higher prevalence of elevated insulin concentrations ($> 75^{\text{th}}$ percentile) was observed within the stunted group.

There is evidence that individuals who have suffered intrauterine or postnatal undernutrition exhibit hormonal alterations that allow the body to adapt to an adverse and stressful environment in later life. Indeed, elevated cortisol concentrations have been found to be associated with increased body fat, especially visceral fat (28-30). Furthermore, it has been reported that the increased density of glucocorticoid receptors in central fat deposits, compared with peripheral deposits, could contribute to central obesity (31,32). A rise in serum cortisol induces long-term alterations in lipid metabolism (30,33,34), which lead to an increase in the concentration of tumor necrosis factor- α (7), enhanced activity of lipoprotein lipase and, ultimately, the augmented uptake of plasma fatty acids (35,36). Hence, hormonal imbalance could contribute not only to the accumulation of fat in the abdominal region but also to linear growth deficiency. Additionally, evaluations of pancreatic function in individuals that had suffered undernutrition during early life have revealed a reduction in beta cell function and cell number (13,34). In undernourished individuals, the normal increase in abdominal fat with age imposes a more severe increase in pancreatic activity causing exhaustion of the organ and the development of diabetes (37).

According to Glässer et al. (38), WC represents a better diagnostic tool than BMI for application in health promotion methods employed in normal clinical practice. The

reasoning behind this assertion is that the BMI index used routinely in the evaluation of nutritional status is limited in its ability to monitor overweight, since physical activity may promote a gain in lean mass with a concomitant loss of fat resulting in maintenance of weight and BMI. In order to improve the efficiency of interventions in public health, and to monitor the onset of NCDs, it is necessary to apply sensitive and specific anthropometric screening tools that reduce classification errors. Since BMI does not discriminate between body fat and muscle mass, the application of WC cut-off points would be more appropriate for screening children and adolescents at risk of acquiring metabolic abnormalities. Use of this method would minimize the number of false-positives and diminish the loss of true-positives, thus contributing to the prevention of metabolic dysfunctions.

In confirmation of earlier reports (25,39), we have shown that WC measurements provide a simple and appropriate marker of elevated insulin concentrations among stunted children and adolescents. The 75th percentile cut-off for increased insulin was chosen in order to identify early alterations in hormone concentrations, since this variable showed the best association with WC in groups based on stature and gender. Although relationships between WC and elevated concentrations of blood lipids and arterial hypertension have been established previously (25,38,39), the correlation coefficients reported suggest only a moderate to weak association between these variables. It is likely that other factors, such as nutritional status, food habits, family history and stage of maturity, influence the strength of these associations.

Two criteria have been proposed for the establishment of anthropometrical cut-off points, one reflecting the highest sensitivity and specificity, and the other based on the shortest distance in the ROC curve (23). The WC cut-off points established in the present study, namely, 58.25 cm for the stunted group and 67.20 cm for the nonstunted group, were based on the most appropriate combination of these two criteria and allowed the

correct classification of 90.7% of individuals in the stunted group and 88.7% in the nonstunted group. The statistical power of the adjusted model employed was excellent, as demonstrated by the high sensitivity values obtained for the stunted and nonstunted groups (98.8 and 97.2%, respectively), although the specificity was only modest, i.e. 57.1% for the stunted group and 41.2% for the nonstunted group.

The demonstration that the WC cut-off point for the prediction of metabolic alterations among mildly stunted children and adolescents was smaller than the value calculated for nonstunted individuals supports the original hypothesis tested in this study. Moreover, the results presented herein suggest that an increase in plasma insulin is one of the primary metabolic deviations that occur in stunted individuals. Since the WC cut-off points established in the present study have been shown to be eminently suitable for predicting such increases, this parameter could be adopted both in programs of public health intervention and in clinical practice in children and adolescents to prevent future NCDs. A special attention should be given to those with mild stunting..

Acknowledgments

A.L.S. designed the research plan, supervised the analysis of the data and assisted in writing the manuscript; A.P.G.C, C.D.L.S and M.B.F. collected the data and reviewed the literature, A.P.G.C, V.J.B.M., AABS, M.P.A and A.C.M analyzed the data and assisted in writing the manuscript.

Literature Cited

1. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, *et al.* for the Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371:243-260.
2. Victora, C.G.; Aquino, E.M.; Leal, M.C.; Monteiro, C.A. et al. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *The Lancet*; publicado online em 9 de maio. DOI:10.1016/S01140-6736(11)60138-4, 2011.
3. Langley-Evans, SC. Nutritional programming of disease: unravelling the mechanism. *J Anat* Jul; 215(1):36-51, 2009.
4. Hoffman, D.J.; Sawaya, A.L.; Coward, W.A.; Wright, A.; Martins, P.A.; de Nascimento, C.; Tucker, K.L.; Roberts, S.B. Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.*, 72, 1025-1031, 2000.
5. Martins, P.A.; Hoffman, D.J.; Fernandes, M.T.; Nascimento, C.R.; Roberts, S.B.; Sesso, R.; Sawaya, A.L. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their estatura normal counterparts: a prospective study. *Br. J. Nutr.*, 92, 819-825, 2004.
6. Hoffman, D.J.; Martins, P.A.; Roberts, S.B.; Sawaya, A.L. Body fat distribution in stunted compared with normal-height children from the shantytowns of São Paulo, Brazil. *Nutrition.*, 23, 640-646, 2007.
7. Kruger, H.S.; Pretorius, R.; Schutte, A.E. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school. *Nutrition*, 26, 90-99, 2010.

8. Hoffman, D. J. ; Sawaya, A. L. ; Verreschi, I. T. N. ; Tucker, K. ; Roberts, S. B. .
Why are nutritionally stunted children at increase of risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from Sao Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.*, Estados Unidos, v. 72, p. 702-707, 2000.
9. Fernandes MT, Sesso R, Sawaya AL. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol*; 18:435-439, 2003.
10. Sesso, R.; Barreto, G.P.; Neves, J.N.; Sawaya, A.L. Malnutrition is associated with increased blood pressure in childhood. *Nephron. Clinical Practice*, 97, m61-c67, 2004.
11. Febba A, Sesso R, Barreto GP, Liboni CS, Franco MC, Casarini DE. Stunting growth: Association of the blood pressure levels and ACE activity in early childhood. *Pediatr. Nephrol.*, 24, 379-386, 2009.
12. Martins, P.A.; Sawaya, A.L. Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br. J. Nutr.*, 95, 996-1001, 2006.
13. González-Barranco J, Ríos-Torres JM, Castillo-Martínez L, López-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Bouchard C, Deprès JP, Tremblay A. Effect of malnutrition during the first year of life on adult plasma insulin and glucose tolerance. *Metabolism*; 52(8):1005-11, 2003.
14. Florêncio, T.T.; Ferreira, H.S.; Cavalcante, J.C.; Sawaya, A.L. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in Northeastern Brazil. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 14, 26-33, 2004.
15. Clemente, APG; Santos CDL, , Martins VJB, Albuquerque MP, Sawaya AL. Déficit de estatura is associated with higher blood pressure in overweight adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (in press).

16. Santos CDL, Clemente APG, Martins VJB, Albuquerque MP, Sawaya AL. Adolescents with déficit de estatura show alterations in glucose and insulin metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2010.
17. Clemente AP, Santos CD, Martins VJ, Benedito-Silva AA, Albuquerque MP, Sawaya AL. Déficit de estatura is associated with higher body fat: study of a low-income population. *J Pediatr (Rio J)*.;87(2):138-44, 2011.
18. Neovius M, Rossner SM, Vågstrand K, von Hausswolff-Juhlin YL, Hoffstedt J, Ekelund U. Adiposity measures as indicators of metabolic risk factors in adolescents. *Obes Facts*.;2(5):294-301, 2009.
19. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*.109:45-60, 2002.
20. Tanner JM. The development of the reproductive system. In: *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: Blackwell; p.28-39, 1962.
21. WHO. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. *Infants and Children. Technical Report Series no. 854*. Geneva: WHO, 1995.
22. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents *Pediatrics* 2004; 114:555-576.
23. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third

- National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*;76(4):743-9, 2002.
24. Jung C, Fischer N, Fritzenwanger M, Pernow J, Brehm BR, Figulla HR. Association of waist circumference, traditional cardiovascular risk factors, and stromal-derived factor-1 in adolescents. *Pediatr Diabetes*;10(5):329-35, 2009.
 25. Kotlyarevskaya K, Wolfgram P, Lee JM. Is waist circumference a better predictor of insulin resistance than body mass index in u.s. Adolescents? *J Adolesc Health*. Sep;49(3):330-3, 2011.
 26. Fekadu, S.; Yigzaw, M.; Alemu, S.; Dessie, A.; Fieldhouse, H.; Girma, T.; Trimble, E.R.; Phillips, D.I.; Parry, E.H. Insulin-requiring diabetes in Ethiopia: Associations with poverty, early undernutrition and anthropometric disproportion. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64, 1192-1198, 2010.
 27. WHO. World Health Organization. Child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
 28. Phillips, D.I.; Walker, B.R.; Reynolds, R.M.; Flanagan, D.E. Woodm, P.J.; Osmond, C.; Barker, D.J.; Whorwood, C.B. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 35, 1301-1306, 2000.
 29. Kajantie, E.; Phillips, D.I.; Andersson, S.; Barker, D.J.; Dunkel, L.; Forsén, T.; Osmond, C.; Tuominen, J.; Wood, P.J.; Eriksson, J. Size at birth, gestational age and cortisol secretion in adult life: foetal programming of both hyper- and hypocortisolism? *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 57, 635-641, 2002.
 30. Kajantie, E.; Eriksson, J.; Barker, D.J.; Forsén, T.; Osmond, C.; Wood, P.J.; Andersson, S.; Dunkel, L.; Phillips, D.I. Birthsize, gestational age and adrenal

- function in adult life: Studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation. *Eur. J. Endocrinol.*, 149, 569-575, 2003.
31. Donoho, C.J.; Weigensberg, M.J.; Emken, B.A.; Spruijt-Metz, D. Stress and abdominal fat: preliminary evidence of moderation by the cortisol awakening response in Hispanic peripuberal girls. *Obesity*, 19 (5):946-52, 2011.
 32. Esteghamati A, Morteza A, Khalilzadeh O, Noshad S, Novin L, Nakhjavani M. Association of serum cortisol levels with parameters of metabolic syndrome in men and women..*Clin Invest Med.*;34(3):E131-7, 2011.
 33. Baltrus PT, Shim RS, Ye J, Watson L, Davis SK. Socioeconomic position, stress, and cortisol in relation to waist circumference in African American and white women. *Ethn Dis.*;20(4):376-82, 2010.
 34. Martins, V.J.B.; Florencio, T.M.M.; Grillo, L.P.; et al. Long-Lasting effects of Undernutrition. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 8,1817-1846, 2011.
 35. Richard, D.; Chapdelaine, S.; Deshaies, Y.; Pepin, M.C.; Barden, N. Energy balance and lipid metabolism in transgenic mice bearing an antisense GCR gene construct. *Am. J. Physiol.*, 265, R146-R150, **1993**.
 36. Masuzaki, H.; Paterson, J.; Shinyama, H.; Morton, N.M.; Mullins, J.J.; Seckl, J.R.; Flier, J.S. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 294, 2166-2170, **2001**.
 37. Yajnik, C.S. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J. Nutr.*, 134, 205-210, **2004**.
 38. Glässer N, Zellner K, Kromeyer-Hauschild K. Validity of body mass index and waist circumference to detect excess fat mass in children aged 7-14 years. *Eur J Clin Nutr.* Feb;65(2):151-9, 2011.

39. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*;69(2):308-17, 1999.

TABLE 1 Anthropometrical and biochemical characteristics of the studied population, and prevalences of metabolic alterations observed

Characteristics and prevalences	Females			Males		
	Stunted ¹ (n = 35)	Nonstunted ² (n = 67)	P value	Stunted ¹ (n = 36)	Nonstunted ² (n = 68)	P value
Anthropometrical parameters (mean ± standard deviation) ³						
Age (years)	11.09 ± 2.19	10.49 ± 2.55	0.154	11.21 ± 2.45	10.26 ± 2.50	0.017
Weight (kg)	36.63 ± 11.46	45.85 ± 17.56	0.001	33.45 ± 10.81	41.42 ± 16.65	0.001
Height (cm)	137.13 ± 11.07	145.75 ± 12.00	<0.001	138.25 ± 12.83	144.52 ± 14.95	0.006
Height-for-age z score	-1.50 ± 0.25	0.33 ± 0.72	<0.001	-1.49 ± 0.28	0.18 ± 0.80	<0.001
Body mass index (BMI; kg•m ⁻²)	19.02 ± 3.65	20.94 ± 5.36	0.020	17.08 ± 2.88	19.22 ± 4.54	0.001
BMI-for-age percentile	55.34 ± 30.06	67.98 ± 30.06	0.016	36.07 ± 30.26	61.24 ± 32.49	<0.001
Waist circumference (WC; cm)	61.82 ± 10.66	66.75 ± 12.69	0.045	61.27 ± 9.71	64.53 ± 9.16	0.081
WC/height ratio	0.45 ± 0.06	0.46 ± 0.07	0.750	0.43 ± 0.04	0.45 ± 0.07	0.242
Biochemical and hemodynamic parameters (mean ± standard error) ⁴						
Glucose (mg•L ⁻¹)	85.36 ± 0.98	86.38 ± 0.74	0.435	89.32 ± 0.92	89.16 ± 0.67	0.895
Insulin (pmol•L ⁻¹)	10.70 ± 0.97	7.62 ± 0.73	0.018	7.68 ± 0.62	5.42 ± 0.45	0.006
Total cholesterol (mg•dL ⁻¹)	163.18 ± 4.98	157.47 ± 3.73	0.387	159.01 ± 4.25	154.67 ± 3.10	0.440
HDL-C ⁵ (mg•dL ⁻¹)	57.67 ± 2.00	54.10 ± 1.50	0.180	54.82 ± 1.65	54.04 ± 1.20	0.719
LDL-C ⁶ (mg•dL ⁻¹)	91.92 ± 3.84	89.12 ± 2.88	0.582	91.54 ± 3.31	88.45 ± 2.41	0.480
Triglycerides (mg•dL ⁻¹)	75.85 ± 4.84	74.77 ± 3.63	0.866	68.95 ± 4.11	64.35 ± 2.99	0.397
SAP ⁷ (mmHg)	105.23 ± 2.19	109.72 ± 1.68	0.126	106.85 ± 1.86	106.04 ± 1.42	0.746
DAP ⁸ (mmHg)	64.37 ± 1.19	63.83 ± 11.64	0.794	64.33 ± 1.51	63.30 ± 1.16	0.617
Prevalence of metabolic alterations (%) ⁹						
Elevated glucose (> 91 mmol•L ⁻¹)	3.5	14.6	0.028	7.2	18.1	0.124
Elevated insulin (> 8 U•mL ⁻¹)	11.1	14.6	0.463	6.0	10.8	0.735

Elevated total cholesterol (> 176.75 mmol•L ⁻¹)	10.4	63.2	0.416	7.8	12.0	0.912
Elevated HDL-C (> 61 mmol•L ⁻¹)	11.1	16.7	0.782	9.0	8.4	0.109
Elevated LDL-C (>104 mmol•L ⁻¹)	9.7	14.6	0.801	7.2	12.0	0.892
Elevated triglycerides (> 81.75 mmol•L ⁻¹)	8.3	19.4	0.209	5.4	11.4	0.445
Elevated SAP (> 117 mmHg)	9.0	18.8	0.383	7.2	15.7	0.314
Elevated DAP (> 70 mmHg)	9.0	20.1	0.251	9.6	19.9	0.312

¹ Height-for age z score < -1 and ≥ -2

² Height-for age z score ≥ -1

³ Significant differences between groups were determined using Student's *t* test (*P* < 0.05)

⁴ Significant differences between groups were determined using analysis of covariance adjusted for age and weight (*P* < 0.05)

⁵ High-density lipoprotein cholesterol

⁶ Low-density lipoprotein cholesterol

⁷ Systolic arterial pressure

⁸ Diastolic arterial pressure

⁹ Elevated concentrations are those above the 75th percentile (shown in parenthesis for each variable). Significant differences between the groups were determined using the χ^2 test (*P* < 0.05)

TABLE 2 Correlations between waist circumference (WC) and biochemical and hemodynamic parameters

Correlations	Females				Males			
	Stunted ¹ (<i>n</i> = 35)		Nonstunted ² (<i>n</i> = 67)		Stunted ¹ (<i>n</i> = 36)		Nonstunted ² (<i>n</i> = 68)	
	Spearman test (<i>r</i>)	<i>P</i> value	Spearman test (<i>r</i>)	<i>P</i> value	Spearman test (<i>r</i>)	<i>P</i> value	Spearman test (<i>r</i>)	<i>P</i> value
Insulin x WC	0.507	0.002	0.684	< 0.001	0.565	< 0.001	0.602	< 0.001
Glucose x WC	0.375	0.027	0.262	0.032	0.270	0.111	0.289	0.017
Total cholesterol x WC	0.024	0.890	0.133	0.282	0.154	0.371	0.057	0.647
HDL-C ³ x WC	0.045	0.797	0.266	0.030	0.388	0.019	0.155	0.208
LDL-C ⁴ x WC	0.014	0.935	0.028	0.824	0.084	0.624	0.122	0.322
Triglycerides x WC	0.060	0.733	0.401	0.001	0.401	0.015	0.169	0.167
SAP ⁵ x WC	0.212	0.207	0.101	0.390	0.418	0.008	0.231	0.049
DAP ⁶ x WC	0.388	0.018	0.287	0.013	0.532	< 0.001	0.450	< 0.001

¹ Height-for age z score < -1 and ≥ -2² Height-for age z score ≥ -1³ High-density lipoprotein cholesterol (mmol•L⁻¹)⁴ Low-density lipoprotein cholesterol (mmol•L⁻¹)⁵ Systolic arterial pressure (mmHg)⁶ Diastolic arterial pressure (mmHg)

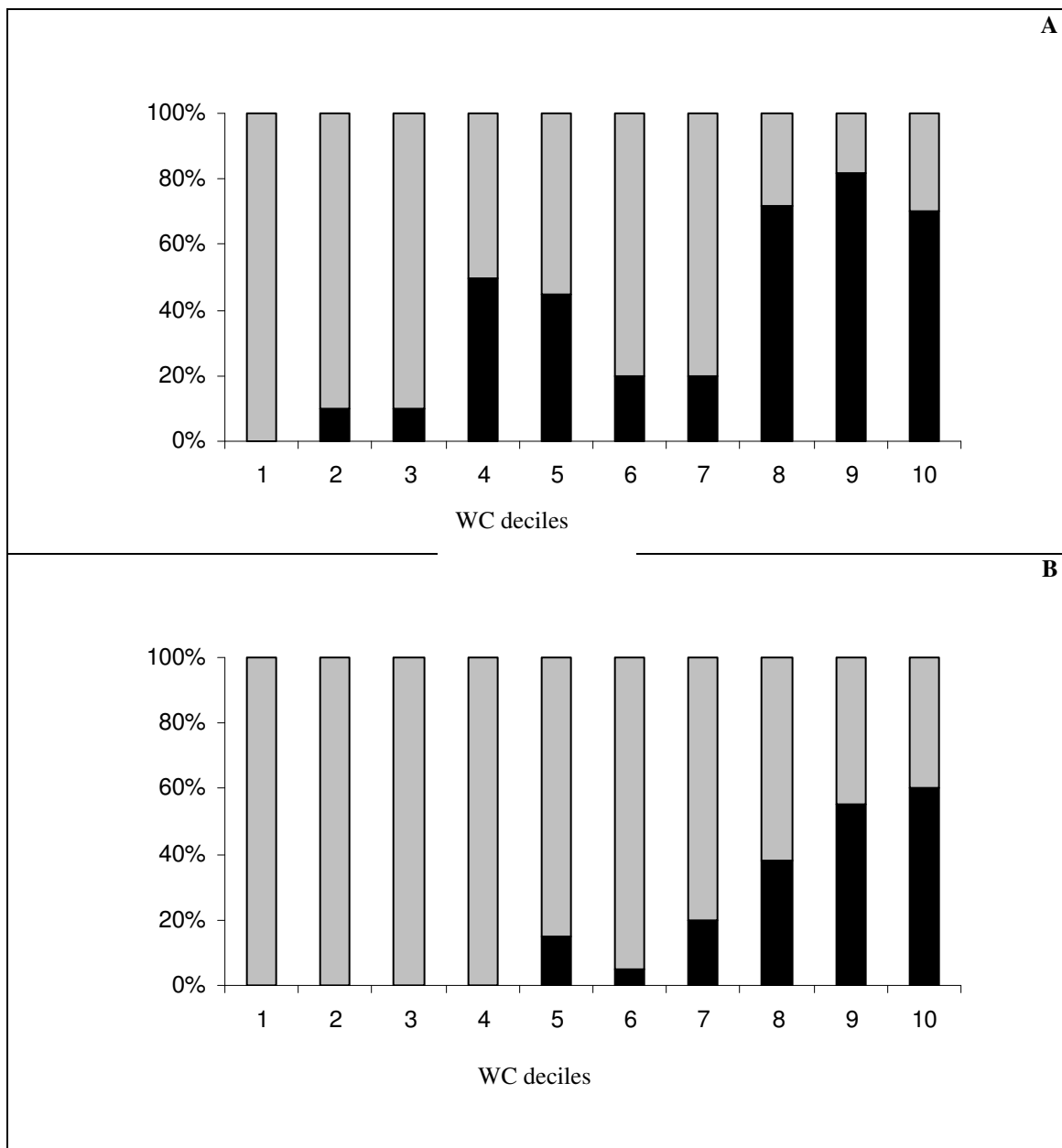


FIGURE 1 Distribution of stunted (**A**) and nonstunted (**B**) individuals according to waist circumference (WC) deciles and their respective prevalences of elevated insulin concentrations: (■) > 75th percentile; (■) ≤ 75th percentile

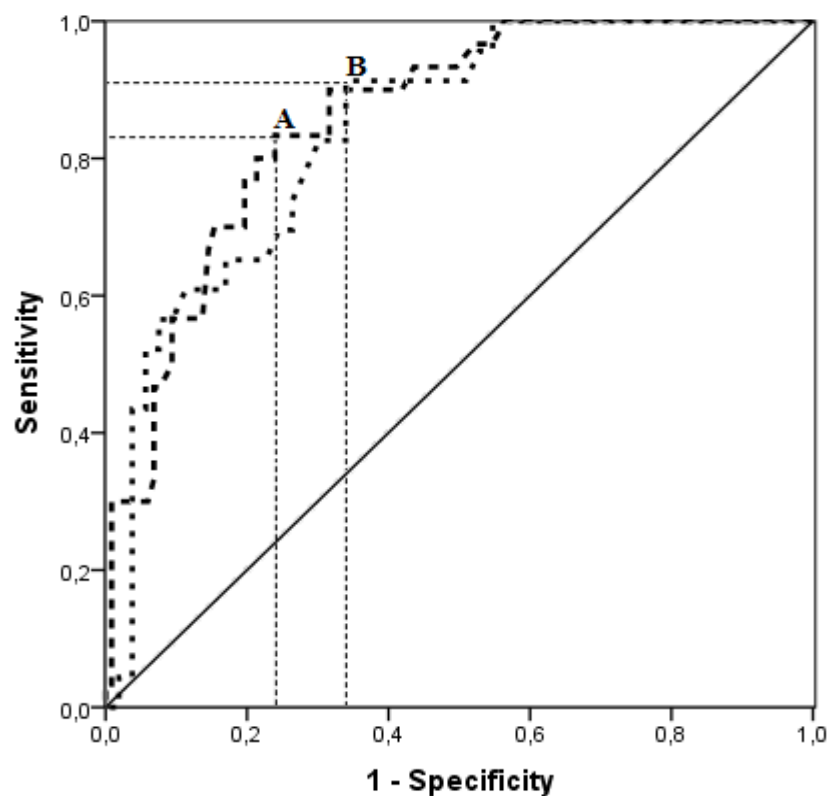


FIGURE 2 Receiver-operating characteristic (ROC) curve for the identification of metabolic alterations based on the waist circumference (WC) of nonstunted (--) and stunted (--) children and adolescents. The area under the ROC curve of the nonstunted group was 0.85 (95% confidence interval = 0.79 – 0.92), while that of the stunted group was 0.84 (95% confidence interval = 0.75 – 0.93). The WC cut-off point for the nonstunted group was 67.2 cm (**A**), while that for the stunted group was 58.25 cm (**B**).

5. Considerações Finais

Dados brasileiros com relação à avaliação nutricional na adolescência são ainda limitados e a maioria dos estudos não leva em consideração o crescimento linear. Nossos dados mostraram pela primeira vez que a utilização do ponto de corte entre < -1 e ≥ -2 para o indicador estatura/idade permite identificar alterações metabólicas relacionadas à síndrome metabólica em pré-adolescentes e adolescentes. Em ambos os sexos, os indivíduos com déficit de estatura (eutróficos pela nova classificação) apresentaram maior acúmulo de gordura corporal, especialmente gordura abdominal, muito associada com o aumentado risco de desenvolver doenças não transmissíveis. Os resultados encontrados no presente estudo mostraram também que, na população com déficit de estatura analisada, houve elevação na pressão arterial já na adolescência, sendo esta alteração agravada com o aumento de IMC. Estes resultados mostraram que é possível detectar alterações significativas na pressão arterial sistólica, em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura ($HAZ < -1$ e ≥ -2), indicando, portanto, ser fundamental o tratamento e o diagnóstico dos adolescentes com desnutrição leve, a fim de evitar ou minimizar as consequências negativas na vida adulta.

O terceiro achado desta tese configura-se como a primeira tentativa de proposição de pontos de corte para circunferência da cintura em indivíduos com déficit de estatura, moradores de regiões pobres. Os resultados do presente estudo corroboraram com os dados da literatura, uma vez que, medidas de circunferência da cintura simples parecem ser um bom marcador para a triagem de indivíduos com aumento de insulina em ambos os grupos de estatura. Isto se baseia no fato de que o modelo usado para classificar os sujeitos amostrados mostrou uma percentagem de classificação correta de 88.7% no grupo com estatura normal e 90.7% no grupo com déficit de estatura. Os pontos de corte para circunferência da cintura que apresentaram

melhor combinação de sensibilidade, especificidade e menor distância da curva ROC para identificar indivíduos com insulina plasmática acima do percentil 75 foram 58,25 cm para o grupo com déficit de estatura e 67,2 cm para o grupo com estatura normal. Os achados deste estudo mostraram que o aumento da concentração de insulina plasmática poderia ser um dos primeiros desvios hormonais para o início do processo das alterações metabólicas em indivíduos que sofreram desnutrição no início da vida. Além disso, demonstrou-se que o ponto de corte para circunferência da cintura evidenciado no presente estudo mostrou-se apropriado para predizer o aumento de insulina plasmática e, desta forma, constitui um parâmetro fidedigno e passível de ser adotado tanto em avaliações populacionais como na prática clínica.

Anexos

Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pedimos sua autorização para a participação de seu filho(a) no projeto de pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, intitulado: “Verificação de índice de massa corporal como marcador de alterações de pressão arterial, composição corporal, perfil glicêmico, insulinêmico, em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura”. Este estudo tem como objetivo avaliar se as adaptações metabólicas ocorridas durante desnutrição sofrida no início da vida, leva a alterações nos valores preditos de IMC onde começam a ocorrer alterações metabólicas, tais como diabetes, dislipidemias, hipertensão em adolescentes.

Primeiramente será realizado um exame laboratorial nas crianças que participarão do estudo, onde serão coletados urina, sangue e fezes. Os exames serão coletados de manhã, para isso iremos na casa dos jovens busca-los. Esses exames serão realizados no CREN, localizado na Rua das Azaléias, 244 – próximo ao metro Praça da Árvore. Logo após os exames, seu filho(a) tomará café da manhã. Caso algum problema seja encontrado, seu filho(a) será encaminhado ao devido tratamento gratuitamente. A partir destes exames seu filho(a) poderá então iniciar a pesquisa.

Os exames realizados servem para analisar a saúde do seu filho. O exame de fezes verificará a presença ou ausência de verminoses e parasitas em filho. O exame de urina servirá para ver a presença de infecção no trato urinário de seu filho. E os exames de sangue (insulina, hemoglobina glicosilada, glicose e perfil lipídico (colesterol, HDL-c, LDL-c e triglicérides)) servirão para diagnosticar diabetes (“açúcar no sangue”) e verificar a quantidade de “gordura no sangue” de seu filho. Caso ocorra alguma alteração nos exames realizados seu filho(a) será tratado de acordo com o protocolo utilizado no Hospital São Paulo.

Em relação aos procedimentos realizados, nenhum deles oferece riscos à saúde da criança. Na coleta de sangue, onde será utilizado sempre material descartável, existe um pequeno desconforto pela picada da agulha e o risco de ocorrerem fraqueza e tonturas, que são eliminadas assim que a criança tomar café da manhã.

Quanto aos benefícios da participação nesse estudo, a criança passará por uma avaliação clínica e laboratorial sem que a família arque com nenhum custo e serão tratadas e orientadas quando apresentarem alguma alteração.

O(A) senhor(a) sabe que não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à participação de seu filho(a). Seu filho(a) pode desistir do estudo a qualquer momento. Caso algum dano pessoal ocorra, diretamente causado pelos procedimento, o participante terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os dados, serão analisados e divulgados de forma coletiva preservando o sigilo de nome de seu filho(a), e servirão somente para esta pesquisa. O(A) senhor(a) tem também, o direito obter informações dos resultados parciais e andamento da pesquisa, diretamente com os pesquisadores Ana Paula Grotti Clemente, Carla Danusa Santos que pode ser encontrada na UNIFESP, localizada a Rua Botucatu, 862 - Edifício de Ciências Biomédicas - 2º andar ou pelo telefone: 5083-2108. Caso o senhor(a) tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa localizado à Rua Botucatu, 572 - 1º andar – cj 14 - ou pelo telefone 5571-1062 ou pelo FAX: 5539-7162.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com os pesquisadores Ana Paula Grotti Clemente e Carla Danusa Santos sobre minha decisão na participação de meu filho(a). Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação de meu filho(a) é isenta de despesas e que ele(a) terá garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente que meu filho(a) participe neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a

qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do pai/mãe ou representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste pai/mãe ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador

Data ____/____/____

Anexo 2

Questionário de Avaliação Socioeconômico e Hábitos de Vida

I. Identificação

Data: ____/____/____

Nome: _____

Sexo: Masculino () Feminino ()

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____

Endereço: _____

Bairro: _____ CEP: _____ Telefone: _____

I. CARACTERIZAÇÃO DO DOMICÍLIO E SANEAMENTO BÁSICO

Tipo de construção:

- () Madeira
() Mista
() Alvenaria
() Outro

Nº de Cômodos: _____

Especifique: _____

O piso de todos os cômodos tem revestimento? () Sim () Não

Destinação de dejetos:

- () Esgoto () Fossa () Céu aberto

Uso do sanitário:

- () Unifamiliar () Coletivo

Destinação do lixo:

- () Coleta pública () Enterra/queima () Céu aberto

Abastecimento de água:

- | | |
|------------------|------------------|
| () Rede pública | () Domiciliar |
| () Coletiva | () Poço ou mina |

II. COMPOSIÇÃO FAMILIAR E INSTRUÇÃO

Qtde	Nome dos domiciliados	Grau de parentesco	Data de nasc	Grau de instrução								
				*Situação	**Curso	Série	Lê		Escreve		Assina o nome	
							Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												

*Situação Escolar:

- (1) Nunca freqüentou
- (2) Incompleto
- (3) Cursando
- (4) Completo
- (9) Não sabe

**Curso:

- (0) Creche/ Pré-Escola
- (1) 1º Grau
- (2) 2º Grau
- (3) 3º Grau

III. NATURALIDADE

Nº	Local		Zona		Tempo de permanência	
	Estado	Município	U	R	Em São Paulo	Na Favela
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

IV. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Nº ORDEM	Ocupações	Empregado		Registrado		Remuneração bruta do mês anterior Data __/__/__
		SIM	NÃO	SIM	NÃO	
	A					
	B					
	A					
	B					
	A					
	B					
	A					
	B					
	A					
	B					

TOTAL	A	
P/ Fora do domicílio	B	
Disponível C = (A – B)	C	

Gastos globais efetuados pela família no mês anterior:

Aluguel: _____

Condução: _____

Alimentação: _____

Água/luz/gás: _____

Prestações, vestuário e outros: _____

Total: _____

Doações recebidas (cesta básica, leite, tickets e outros): _____

Antropometria da mãe:

Peso: _____ Kg

Estatura: _____ cm

Anexo 3



São Paulo, 18 de abril de 2008.
CEP 0284/08

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) ANA PAULA GROTTI CLEMENTE
Co-Investigadores: Carla Danusa da Luz Santos; Ana Lydia Sawaya; Ricardo Cordeiro
Disciplina/Departamento: Endocrinologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: FAPESP.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Verificação do índice de massa corporal como marcador de alterações de pressão arterial, composição corporal, perfil glicêmico, insulinêmico e lipídico, em pré-adolescentes e adolescentes com déficit de estatura”**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional transversal.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto moderado com coleta de sangue.

OBJETIVOS: Predizer valores críticos de IMC para ocorrência de alterações nos seguintes parâmetros: composição corporal, pressão arterial, perfil glicêmico, insulinêmico e lipídio em pré-adolescentes e adolescentes com e sem déficit de estatura.

RESUMO: Estudos prévios demonstraram que os indivíduos com baixa estatura nutricional são os que apresentam maior risco de síndrome metabólica. (CEP 1086/06). Serão estudados 2 grupos de indivíduos (adolescentes e pré-adolescentes): a) com valores normais de estatura e b) com déficit de estatura. A pesquisa constará com a instrutura física e apoio do CREN - Unifesp para realização da coleta de sangue e exame clínico. O estudo contemplará 5 etapas: 1) serão feitos contatos com a direção dos Núcleos Sócio-Educativos e escolas públicas da zona sul do município de São Paulo, explicando os objetivos e convidando a instituição a participar como colaboradora do projeto; 2) em seguida, agendar-se-ão mutirões para avaliação antropométrica. Os pré-adolescentes e adolescentes que estiverem dentro dos critérios de elegibilidade pré-definidos do estudo, passarão para uma próxima etapa; 3) será realizado um screening que consistirá de exame físico (com o estadiamento puberal). Todos os indivíduos pré-selecionados serão convidados a participar da última fase do protocolo; 4) nessa fase serão avaliados os dados da composição corporal, por bioimpedância, circunferência de cintura e quadril, pressão arterial, amostras de sangue para determinações bioquímicas e em uma sub-amostra será feita análise da composição corporal por densitometria (DEXA) e questionário da situação sócio-econômica dos adolescentes e de sua família para caracterização da população..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Espera-se verificar o IMC crítico como marcador de alterações de pressão arterial, composição corporal, perfil glicêmico, insulinêmico e lipídico, em pré adolescentes e adolescentes com e sem déficit



Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

de estatura, por meio de um modelo aditivo generalizado semiparamétrico, possibilitando a construção de uma curva utilizando como marcador o IMC para estudo das associações de risco de morbidades da população estudada..

MATERIAL E MÉTODO: descritos os procedimentos que serão realizados.

TCLE: apresentado adequadamente.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Fapesp.

CRONOGRAMA: 48 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 13/4/2009 e 13/4/2010.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

0284/08