

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde

**RESISTÊNCIA À INSULINA EM PRÉ-
ADOLESCENTES OBESOS: UM FATOR DE RISCO
PARA SÍNDROME METABÓLICA NA VIDA ADULTA**

DAYANE APARECIDA DE SOUZA

Sinop, Mato Grosso
junho, 2023

DAYANE APARECIDA DE SOUZA

**RESISTÊNCIA À INSULINA EM PRÉ-
ADOLESCENTES OBESOS: UM FATOR DE RISCO
PARA SÍNDROME METABÓLICA NA VIDA ADULTA**

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cezar de Oliveira
Coorientador: Prof. Dr. Marcos Aurélio Barboza de Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* Universitário de Sinop, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências em Saúde.

Sinop, Mato Grosso
Março, 2023

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

S729r Souza, Dayane Aparecida de.

Resistência à insulina em pré-adolescentes obesos: um fator de risco para síndrome metabólica na vida adulta [recurso eletrônico] / Dayane Aparecida de Souza. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 84 f., il. color., pdf). -- 2023.

Orientador: Júlio Cezar de Oliveira.

Coorientador: Marcos Aurélio Barboza de Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde, Sinop, 2023.

Modo de acesso: World Wide Web: <https://ri.ufmt.br>.

Inclui bibliografia.

1. resistência à insulina. 2. obesidade abdominal. 3. adolescência. I. Oliveira, Júlio Cezar de, *orientador*. II. Oliveira, Marcos Aurélio Barboza de, *coorientador*. III. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS EM SAÚDE
FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: "Resistência à insulina em pré-adolescentes obesos: um fator de risco para síndrome metabólica na vida adulta"

AUTOR (A): MESTRANDO (A) **Dayane Aparecida de Souza**

Dissertação defendida e aprovada em **09/06/2023**.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

1. Doutor(a) Júlio Cezar de Oliveira (Presidente Banca / Orientador)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso
2. Doutor(a) Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de Queiroz (Examinador Interno)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso
3. Doutor(a) Rodrigo Mello Gomes (Examinador Externo)
Instituição: Universidade Federal de Goiás
4. Doutor(a) Gisele Facholi Bomfim (Examinador Suplente)
Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso
5. Doutor(a) Veridiana Mota Moreira Lima (Examinador Suplente)
Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

SINOP, 09/06/2023.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Mello Gomes, Usuário Externo**, em 13/06/2023, às 00:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **GISELE FACHOLI BOMFIM, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 10/07/2023, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **JULIO CEZAR DE OLIVEIRA, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 13/07/2023, às 21:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5776004** e o código CRC **BB30EB91**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e à virgem Maria, fontes de infinita misericórdia, que impulsionam vida e bênçãos sobre mim todos os dias.

Ao meu marido Edson Adauto e meu filho Davi, razões do meu viver e da minha alegria, motivos da minha luta e dedicação. Gratidão por todo amor, carinho, cuidado e paciência comigo em todos os momentos, mesmo quando eu não merecia.

Aos meus pais, exemplo de vida, de amor e esperança, que me amam incondicionalmente. Estes que mesmo com toda simplicidade conseguiram me mostrar quão forte e resiliente posso ser.

Ao meu irmão, Jorge Luiz, o meu moleque, que é muito mais do que eu merecia como irmão. Gratidão por estar comigo sempre, me amar e cuidar de mim.

À minha família, meus pais de coração (Edmilson e Tere), minha vó, meus tios e tias, primos e primas, sobrinhas, sogra, cunhadas e cunhados, gratidão por me apoiarem e cuidarem de mim desde sempre.

Ao meu orientador, Prof. Dr^o Júlio Cezar de Oliveira, ser humano incrível que tive a honra de conhecer. Sua dedicação, paciência, bondade, comprometimento e capacidade de ensinar fizeram com que essa jornada fosse o mais serena possível. Gratidão pelo caminho trilhado e esperança pelas novas jornadas que nos aguardam...

Ao meu Coorientador Prof. Dr. Marcos Aurélio Barboza de Oliveira, que com sua imensa sabedoria, sua calma e disponibilidade em ajudar, fez com que a estatística fosse uma etapa alegre dessa jornada. Obrigada por todo ensinamento e carinho.

Aos Professores Alan Nogueira da Silva e Ana Lucia Sartori por toda ajuda que, gentilmente, me deram antes mesmo da aprovação do projeto.

Aos demais docentes do PPGCS que transmitiram seus conhecimentos de forma brilhante.

Aos colegas do grupo de pesquisa, por todas as colaborações, considerações e apoio ao longo do trajeto.

Aos meus amigos que trilharam comigo esse caminho e aos que torceram por mim por estarem distantes.

Aos meus colegas de trabalho, coordenadores, gestores da saúde e educação, por todo apoio e compreensão ao longo do trabalho.

À Ferzinha (Fernanda Azevedo), Fernanda Braga e aos meus queridos ACS das UBS Marilene Freitas Cervantes, UBS Primaveras e UBS Endira Pichler Testolin pelo apoio durante a coleta de dados. Sem vocês eu não teria conseguido. Gratidão eterna.

À Lucélia Rosa da Cruz por abrir a porta das instituições de ensino e à Neocimar Saraiva por todo apoio no LAMAC.

Gratidão à UFMT, minha casa desde a graduação. E à Prefeitura Municipal de Sinop-MT, à CAPES, FAPEMAT e o NUPADS por serem parceiros dos trabalhos desenvolvidos pelo Grupo de Pesquisa em Programação Perinatal de Doenças Metabólicas: conceito DOHaD.

Gratidão a todos que direta ou indiretamente fizeram parte deste momento e perdão se fui injusta e esqueci de mencionar o nome de alguém.

DEDICATÓRIA

“Eu não estou longe, apenas estou do outro lado do Caminho...”
Santo Agostinho
A meu eterno Cunhado, Wagner Dutra dos Santos (In memoriam).

RESUMO

O crescimento acelerado de doenças metabólicas tais como obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão tem se mostrado um dos principais problemas de saúde no mundo. Evidências clínicas e experimentais mostram que o surgimento tardio destas comorbidades muitas vezes está associado com exposição a estressores fisiológicos tais como disfunções metabólicas maternas ou insultos nutricionais ocorridos na vida intrauterina/neonatal. Objetivamos avaliar a relação entre excesso de peso em pré-adolescentes, de ambos os sexos, fatores de risco para síndrome metabólica e exposição perinatal à insultos nutricionais. Trata-se de um estudo transversal, com objetivos descritivos e análise quantitativa, realizado com pré-adolescentes pertencentes às faixas etárias de 10 a 14 anos matriculados em escolas pactuadas da rede pública do município de Sinop, MT, Brasil. Todos os protocolos realizados foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 81 pré-adolescentes que foram divididos em 4 grupos de acordo com o IMC e o sexo, sendo eles: Eutrófico masculino e feminino e Sobrepeso masculino e feminino. Os dados foram analisados através programa Graphpad Prism[®], onde os que assumiram distribuição normal foram submetidos à análise de variância uma via (*one-way* ANOVA) com pós-teste de Tukey, enquanto os demais foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis e pós teste de Dunn. Os resultados foram apresentados como média \pm DP, mediana, 1º e 3º quartil. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto ao peso ao nascer ($P > 0,05$), bem como não se observou correlação entre este parâmetro e as alterações metabólicas observadas nos pré-adolescentes. Enquanto não houve associação entre baixo peso ao nascer e excesso de peso nos pré-adolescentes, foi visto que a prevalência de sobrepeso/obesidade entre os pré-adolescente cujas mães relataram serem obesas na gestação foi 2-vezes maior. Tanto as meninas quanto os meninos do grupo SOB apresentaram aumento na circunferência abdominal e do quadril ($P < 0,01$), sendo que as meninas apresentaram correlação mais forte entre circunferência abdominal e IMC ($r = 0,903$) do que os meninos ($r = 0,850$). Embora não tenha se observado diferença no perfil lipídico e na glicemia de jejum entre os pré-adolescentes SOB ($P > 0,05$), observou-se aumento na insulinemia de jejum ($\sim 214\%$, $P < 0,01$), HOMA-IR ($\sim 170\%$, $P < 0,05$), HOMA- β ($\sim 190\%$, $P < 0,01$) e pressão arterial sistólica (PAS, $\sim 11\%$, $p < 0,05$) nas meninas SOB em relação aos pré-adolescentes eutróficos. Em síntese, entre os pré-adolescente com excesso de peso, na população analisada, concluímos que as meninas são mais propensas ao desenvolvimento de disfunções metabólicas tais como obesidade central, hiperinsulinemia, resistência à insulina, menor capacidade funcional das células- β pancreáticas e aumento da PAS, o que pode estar associado a presença de obesidade materna durante a gestação.

Palavras-chaves: resistência à insulina; obesidade abdominal; adolescência.

ABSTRACT

The accelerated growth of metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes *mellitus* and hypertension has proved to be one of the main health problems in the world. Clinical and experimental evidence shows that the late onset of these comorbidities is often associated with exposure to physiological stressors such as maternal metabolic disorders or nutritional insults occurred in intrauterine/neonatal life. We aimed to evaluate the relationship between overweight in pre-adolescents of both sexes, risk factors for metabolic syndrome and perinatal exposure to nutritional insults. This is a cross-sectional study, with descriptive objectives and quantitative analysis, carried out with pre-adolescents aging 10 to 14 years old, enrolled in agreed public schools in the city of Sinop, MT, Brazil. All protocols performed were approved by the ethics committee for research with human beings. After applying the inclusion and exclusion criteria, 81 pre-adolescents remained who were divided into 4 groups according to body mass index (BMI) and gender, as: Eutrophic male and female and Overweight male and female. Data were analyzed using the GraphPad Prism[®], where those that assumed normal distribution were submitted to one-way analysis of variance (one-way ANOVA) with Tukey's post-test, while the others were submitted to the Kruskal-Wallis' test and Dunn's post-test. Data are presented as mean \pm SD, median, 1st and 3rd quartiles. There was no statistical difference between groups in terms of birth weight ($P > 0.05$), and no correlation was observed between this parameter and the metabolic alterations observed in pre-adolescents. While there was no association between low birth weight and overweight in pre-adolescents, it was seen that the prevalence of overweight/obesity among pre-adolescents whose mothers reported being obese during pregnancy was 2-times higher. Both girls and boys in the SOB group showed an increase in waist- and hip-circumference ($P < 0.01$), with girls showing a stronger correlation between waist circumference and BMI ($r = 0.903$) than boys ($r = 0.850$). Although no difference was observed in the lipid profile and fasting blood glucose between SOB preadolescents ($P > 0.05$), an increase in fasting insulinemia ($\sim 214\%$, $P < 0.01$), HOMA-IR ($\sim 170\%$, $P < 0.05$), HOMA- β ($\sim 190\%$, $P < 0.01$) and systolic blood pressure (SBP, $\sim 11\%$, $P < 0.05$) was observed in SOB girls compared to pre-adolescents eutrophic teenagers. In summary, among overweight pre-adolescents in the analyzed population, we concluded that girls are more prone to the development of metabolic disorders such as central obesity, hyperinsulinemia, insulin resistance, lower functional capacity of pancreatic β -cells and increased SBP, which may be associated with the presence of maternal obesity during pregnancy.

Keywords: insulin resistance; abdominal obesity; adolescence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do mecanismo de ação da insulina na promoção da captação glicose em tecidos periféricos, tanto em um estado metabólico normal quanto em situação de resistência à insulina.....	15
Figura 2. Fluxograma de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.....	23
Figura 3. Peso ao nascer e dados antropométricos na adolescência.	30
Figura 4. Correlação estatística entre IMC e circunferência abdominal (A) e quadril (B) em pré-adolescente de ambos os sexos.....	31
Figura 5. Perfil lipídico dos adolescentes.....	32
Figura 6. Homeostase glicêmica dos adolescentes.....	33
Figura 7. Correlação estatística entre insulina e peso na adolescência (A) circunferência abdominal (B) e quadril (C) em pré-adolescente de ambos os sexos	34
Figura 8. Dados cardiovasculares dos adolescentes.....	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Obesidade	13
1.2. Obesidade e resistência à insulina	14
1.3. Programação metabólica	17
1.4. Caracterização da adolescência	18
2. OBJETIVOS	21
2.1. Objetivo geral	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1. Desenho experimental e critérios éticos	22
3.2. Local do estudo, amostra, critérios de inclusão e exclusão	22
3.3. Coleta de dados	24
3.4. Parâmetros antropométricos	24
3.6. Parâmetros bioquímicos	26
3.7. Parâmetros referentes a insultos perinatais (peso ao nascer e/ou obesidade materna na gestação)	26
3.8. Análise estatística	27
4. RESULTADOS	28
4.1. Caracterização dos adolescentes	28
4.2. Dados antropométricos	28
4.3. Perfil lipídico	31
4.4. Homeostase glicêmica e insulinêmica	32
4.5. Dados cardiovasculares	34
4.6. Associação entre fatores de risco para SM nos pré-adolescentes e exposição a insultos nutricionais (peso insuficiente ao nascer ou obesidade materna)	35
4.7. Caracterização materna e dados gestacionais	36
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
8. ARTIGO	52
Insulin resistance sexual dimorphism in obese pre-adolescents: a high risk for youth metabolic syndrome onset in girls	52
Abstract	53
Introduction	54
Material and methods	56
Results	59

<i>Characterization of adolescents and anthropometric profile</i>	59
<i>Biochemical analysis: lipid profile and glucose-insulin homeostasis</i>	59
<i>Cardiovascular parameters</i>	60
APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido	77
APÊNDICE 2 - Termo de assentimento livre e esclarecido	79
APÊNDICE 3 - Formulário de coleta de dados do adolescente	81
APÊNDICE 4 - Formulário de coleta de dados maternos	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. Obesidade

A obesidade é tida como um agravo multifatorial associado ao desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de calorias, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, acarretando prejuízos à saúde (WHO, 2020). Nos adultos é classificada, apenas, através do índice de massa corporal (IMC), no entanto, nas crianças e adolescentes a definição é considerada mais complexa, pois, esse estágio de vida envolve mudanças irregulares na forma e composição corporal (FASSIO; IDOLAZZI; ROSSINI; GATTI *et al.*, 2018). Nesse público a classificação é realizada segundo as curvas de crescimento da organização mundial da saúde (OMS), onde é possível identificar o estado nutricional da criança ou adolescente através dos percentis e escores. Para os indivíduos entre 5 e 19 anos incompletos, o diagnóstico de sobrepeso é feito quando o valor do IMC estiver entre os percentis 85 e 97; obesidade quando o valor do IMC estiver entre os percentis 97 e 99,9 e obesidade grave, quando o valor do IMC estiver acima do percentil 99,9 (DE OLIVEIRA; LISBOA; DE MOURA; BARELLA *et al.*, 2013).

O aumento de casos de obesidade em âmbito mundial segue em ritmo alarmante. A proporção de indivíduos obesos saltou de 11,8% no ano 2006 para 19,8% em 2018. No Brasil, entre 2003 e 2019, houve um aumento de 12,2% para 26,8% no número de obesos o que representava 41 milhões de pessoas em 2019 (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019; ROCHA; MILAGRES; FILGUEIRAS; SUHETT *et al.*, 2019). Em se tratando das crianças brasileiras, números do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional, no ano de 2019, mostraram que 16,3% das crianças entre cinco e dez anos de idade estavam com excesso de peso e 9,4% com obesidade. Enquanto, entre os adolescentes, cerca de 18% apresentavam peso elevado, 9,5% obesidade e, ainda, 4,0% obesidade grave (SILVEIRA; COLUGNATI; COCETTI; TADDEI, 2014).

A obesidade representa um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade, pois, está intimamente associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica (SM) (SHERLING; PERUMAREDDI; HENNEKENS, 2017). Além disso, outro fator relacionado à obesidade é o elevado risco de desenvolvimento precoce de outras complicações, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), lipotoxicidade e maior risco cardiovascular associada à dislipidemia (WITTCOPP; CONROY, 2016).

A SM é considerada um agrupamento de complicações da obesidade (GRUNDY; BREWER; CLEEMAN; SMITH *et al.*, 2004). Trata-se de uma desordem complexa, com origem não completamente esclarecida, mas que pelo consenso de diversas entidades é caracterizada pelo achado anormal de ao menos três dos cinco componentes de risco, sendo eles: alteração da glicose plasmática, elevação dos parâmetros de pressão arterial, circunferência da cintura e triglicérides séricos, e ainda, redução do colesterol HDL (GRUNDY; BREWER; CLEEMAN; SMITH *et al.*, 2004; NILSSON; TUOMILEHTO; RYDEN, 2019). Sua gênese pode ainda ser modulada por fatores hereditários, sedentarismo, hábitos alimentares inadequados e alterações hormonais (KUMARI; KUMAR; KANT, 2019; SAMSON; GARBER, 2014).

Além da SM, o DMT2 é outra complicação da obesidade que reflete um grande problema de saúde pública. Segundo a OMS, estima-se que cerca de 422 milhões de adultos são diabéticos no mundo, sendo que entre estes cerca de 90% são portadores do DMT2; cerca de 80% vivem em países de renda baixa e/ou média, e cerca de 1,6 milhões de mortes, ao ano no mundo, são atribuídas diretamente ao diabetes (WHO, 2020). Nos últimos 20 anos, houve aumento na prevalência DMT2 entre crianças e adolescentes (VALAIYAPATHI; GOWER; ASHRAF, 2020). Ao contrário dos adultos, as crianças tendem a produzir insulina em excesso de forma desproporcional em resposta à resistência à insulina periférica, a qual é em geral mais proeminente em pessoas com obesidade e sedentárias (ERIKSSON; FRANSSILA-KALLUNKI; EKSTRAND; SALORANTA *et al.*, 1989; VALAIYAPATHI; GOWER; ASHRAF, 2020).

1.2. Obesidade e resistência à insulina

A insulina é um hormônio anabólico secretado pelas células-beta do pâncreas, é fundamental para a manutenção da homeostase glicêmica e do crescimento e diferenciação celular. Sua síntese é estimulada pelo aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após refeições. Suas funções metabólicas incluem captação de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo, aumento da síntese e inibição da degradação de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, reduzindo a produção hepática de glicose, lipólise e proteólise (IKLE; GLOYN, 2021).

A sinalização intracelular a partir da ação da insulina sobre seus receptores de membrana compreende uma série de etapas complexas, finamente reguladas e que pode ser afetada por diversos mecanismos (Figura 1). A ação fisiológica da insulina se inicia após a ligação da

insulina a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase intrínseca, composto por duas subunidades alfa e duas subunidades beta (Figura 1) (LEE; PARK; CHOI, 2022; SALTIEL; KAHN, 2001).

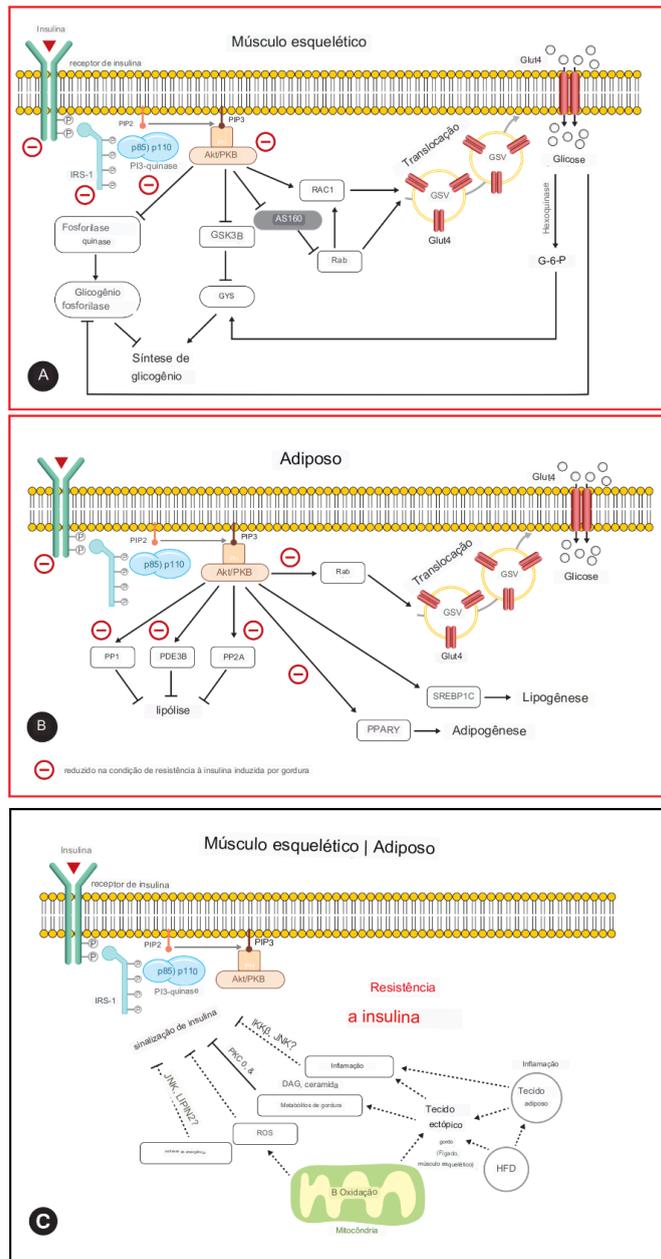


Figura 1: Representação esquemática do mecanismo de ação da insulina na promoção da captação glicose em tecidos periféricos, tanto em um estado metabólico normal quanto em situação de resistência à insulina. As figuras A e B representam, dentre outras, a ação da insulina estimulando a cascata IRS-1/PI3K/Akt, a qual por sua vez promove a translocação de vesículas citoplasmáticas contendo GLUT-4 para a membrana das células do músculo esquelético e tecido adiposo branco. Nas figuras A e B, também estão destacados (símbolo ⊖) os principais pontos onde há redução da sinalização em casos de resistência à insulina. A figura C, representa os diferentes sinais que podem afetar a sinalização normal da insulina na cascata IRS-1/PI3K/Akt, causando menor translocação de vesículas com GLUT-4 e por consequente resistência periférica à insulina. IRS1: substrato 1 do receptor de insulina; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinase; PIP: fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PIP₃: fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; PKD: quinase dependente de PIP; PKB/Akt: proteína quinase B; GLUT-4: transportador de glicose 4. Modificado de (LEE; PARK; CHOI, 2022).

A ativação do receptor de insulina (IR) resulta em alteração conformacional do receptor nas subunidades beta, o que leva à fosforilação dos resíduos de tirosina. Em seguida ocorre o recrutamento de proteínas adaptadoras e a fosforilação de substratos proteicos, dos quais destacam-se o substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) e o substrato 2 do receptor de insulina (IRS-2). A fosforilação do IRS-1 e IRS-2 cria sítios de ligação para outras proteínas, como a fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (BACKER; MYERS; SHOELSON; CHIN *et al.*, 1992), a qual após diversas reações de catalisação em sua estrutura, forma um regulador alostérico da quinase fosfatidilinositol-dependente (PDK), responsável por ativar uma das isoformas da proteína quinase B (PKB), também conhecida como Akt. Além disso, a PI3K ativa a síntese de glicogênio no fígado e músculo esquelético, e da lipogênese no tecido adiposo (FERRARI; BOCK; MOTTA; HELAL, 2019; WHITE, 1998).

Os efeitos fisiológicos finais da ação da insulina são decorrentes da ativação da Akt, que além de regular as enzimas metabólicas glicogênio sintase quinase 3 e 6-fosfofruto-2-quinase, é responsável por favorecer a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) (MOHD-RADZMAN; ISMAIL; ADAM; JAAPAR *et al.*, 2013; PETERSEN; SHULMAN, 2018). O GLUT-4, transportador de glicose na membrana celular do músculo esquelético e tecido adiposo, está entremeado em membranas vesiculares presentes no interior da célula, as quais após a estimulação da cascata de sinalização são translocadas para a membrana celular, com a qual se fundem, promovendo um número maior de GLUT-4 na membrana celular e com isso favorecendo a captação de glicose de maneira a atender a demanda fisiológica pós-prandial (FERRARI; BOCK; MOTTA; HELAL, 2019).

A resistência à insulina é um transtorno metabólico com alterações intracelulares que acarretam a diminuição na translocação do GLUT4 para a membrana plasmática e, conseqüentemente, resulta no transporte deficiente de glicose estimulada por insulina para dentro da célula (CASTRO; MF; WEISSMANN; QUARESMA *et al.*, 2013). Diversos mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina em indivíduos obesos, como por exemplo, a ativação crônica de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) por sobrecarga de nutrientes, ocasionando prejuízo na sinalização de insulina em virtude do aumento da fosforilação de serina do IRS-1 (ZHAO; BENAKANAKERE; HOSUR; GALICIA *et al.*, 2010). Isso faz com que ocorra inibição da fosforilação da tirosina do IRS-1, diminuição da ligação da PI3K, ocasionando a redução intensa na estimulação da insulina nesta via (CUSI; MAEZONO; OSMAN; PENDERGRASS *et al.*, 2000; GOODYEAR; GIORGINO; SHERMAN; CAREY *et al.*, 1995; KIM; NIKOULINA; CIARALDI; HENRY *et al.*, 1999).

Na obesidade a capacidade de armazenamento de gordura nos adipócitos é excedida,

acarretando no depósito ectópico de lipídios e o estabelecimento de um estado inflamatório crônico. Os ácidos graxos livres ativam receptores de membrana plasmática denominados *Toll Like Receptors 4* (TLR-4) que vão ativar, proteínas inflamatórias como *c-Jun N-terminal Kinase* (JNK), *I Kappa kinase* (IKK) que vão interferir na sinalização da insulina, prejudicando a fosforilação em resíduos de tirosina e subsequente translocação do GLUT4 (DASU; JIALAL, 2011; GAO; ZHANG; ZUBERI; HWANG *et al.*, 2004). Em adição, a ativação da JNK acarreta a transcrição gênica de proteínas pró-inflamatórias no núcleo arqueado do hipotálamo, afetando a expressão dos neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), dessa forma, interferindo na sinalização da insulina e levando o indivíduo à hiperfagia e maior ganho de peso (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009; SOUSA; BRAS-SILVA; LEITE-MOREIRA, 2009). Nesse contexto, a ativação das proteínas JNK e IKK por intermédio de adipocinas, como no caso da ativação pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF α), há como consequente uma resposta inflamatória que mesmo de baixo grau influencia o desenvolvimento de resistência à insulina (DE ALVARO; TERUEL; HERNANDEZ; LORENZO, 2004; FERNANDEZ-VELEDO; VILA-BEDMAR; NIETO-VAZQUEZ; LORENZO, 2009; GOYAL; FAIZY; SIDDIQUI; SINGHAI, 2012).

1.3. Programação metabólica

Evidências clínicas e experimentais enfatizam a relação entre muitas das disfunções metabólicas que surgem ao longo da vida adulta com insultos ocorridos durante fases críticas do desenvolvimento, tais como estágios intrauterinos (DE OLIVEIRA; GOMES; MIRANDA; BARELLA *et al.*, 2016), período da lactação (MIRANDA; AGOSTINHO; TREVENZOLI; BARELLA *et al.*, 2014) e também a adolescência (DE OLIVEIRA; LISBOA; DE MOURA; BARELLA *et al.*, 2013). Nesse âmbito, o conceito DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), é importantíssimo mencionar as contribuições de David J. Barker, um dos clínicos epidemiologistas mais influentes dos últimos tempos, que demonstrou através de suas pesquisas que os distúrbios metabólicos crônicos, como o DMT2, obesidade, HAS e doenças cardiovasculares, estão associados a insultos ocorridos em períodos críticos do desenvolvimento (BARKER; OSMOND, 1986; COOPER, 2013). A “hipótese de Barker” sugere que insultos nutricionais (sejam estes, obesidade materna na gestação ou baixo peso ao nascer), ocorridos em fases críticas do desenvolvimento têm potencial para induzir distúrbios que levam o indivíduo ao que chamamos de programação metabólica (VAAG; LUND, 2012).

Barker deixou um legado de intensas publicações acerca da relação entre os insultos em

fases específicas do desenvolvimento e o surgimento de doenças ao longo da vida. Em seus estudos com pessoas nascidas em Helsinque, entre os anos de 1934 a 1944, ele demonstrou relação entre os eventos coronarianos quando adultos e o baixo peso ao nascer (BARKER; OSMOND; FORSEN; KAJANTIE *et al.*, 2005). Outro estudo, realizado com homens e mulheres atendidos em Sheffield, Inglaterra, demonstrou que quando esses, apresentaram uma circunferência abdominal pequena ao nascer, era possível observar elevação nas concentrações plasmáticas de colesterol na vida adulta. Barker associou essas alterações à desnutrição fetal durante o final da gestação, que acarretava efeito desproporcional no crescimento do fígado (BARKER; MARTYN; OSMOND; HALES *et al.*, 1993).

Neste contexto, injúrias ambientais, tais como alterações nutricionais e hormonais no ambiente intrauterino, durante o desenvolvimento fetal, são sinais importantes que influenciam vias neuroendócrinas no indivíduo (MARTINS; DE OLIVEIRA; PAVANELLO; MATIUSSO *et al.*, 2018). Situações como dieta pobre em proteínas pode alterar a função das células beta pancreáticas (MIRANDA; AGOSTINHO; TREVENZOLI; BARELLA *et al.*, 2014), o déficit proteico ocorrido durante o último terço da gravidez, ocasiona baixo peso ao nascer e, portanto, alterações metabólicas tais como a obesidade (DE OLIVEIRA; GOMES; MIRANDA; BARELLA *et al.*, 2016). Em contrapartida, cenários de desnutrição materna sofridos durante os dois primeiros terços da lactação, acarretam um fenótipo magro (MIRANDA; AGOSTINHO; TREVENZOLI; BARELLA *et al.*, 2014) e alterações funcionais no pâncreas endócrino (ALVES; DAMASO; DAL PAI, 2008).

Ao considerar a adolescência como um dos momentos críticos do desenvolvimento (SISK; ZEHR, 2005), é importante mencionar que a fase pré-puberal pode ser um estágio bastante crítico servindo de janela para a programação metabólica (DE OLIVEIRA; LISBOA; DE MOURA; BARELLA *et al.*, 2013). Muitas das evidências mostram haver uma relação direta entre alterações funcionais de hormônios sexuais e o surgimento de doenças como o DM2 e comorbidades associadas (MCINNIS; SMITH; HUNGER; SAUNDERS *et al.*, 2012; SAAD; YASSIN; DOROS; HAIDER, 2016). A restrição calórica-proteica na puberdade tem sido associada ao remodelamento cardíaco, ocasionando hipertrofia dos cardiomiócitos, maior depósito de colágeno intersticial e perivascular, além do aumento da pressão arterial e da resistência à insulina (CHAVAGLIA CAVALET; DOS SANTOS RIBEIRO; ROSA; SOUSA *et al.*, 2020).

1.4. Caracterização da adolescência

A adolescência é marcada por um período de desenvolvimento da identidade, associado ao aumento da autonomia, profunda transição psicológica, conflitos, novos relacionamentos e ansiedades psicológicas e sociais. Essas características estão relacionadas a fatores como classe social, gênero, resiliência, grau de individualidade, expectativas quanto a papéis sociais e econômicos (CHOUDHURY, 2010). É considerada um período de transição entre a vida infantil e a adulta, onde ocorrem inúmeras mudanças físicas e psíquicas. Entre essas mudanças está incluída a puberdade, caracterizada por processos biológicos, que resultam no desenvolvimento dos órgãos sexuais. Nesse período, o indivíduo sofre intensas mudanças em sua composição corporal, nos sistemas metabólicos e na secreção hormonal (BLAKEMORE; BURNETT; DAHL, 2010).

O início da puberdade, marcado pela reativação do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG), decorre de um aumento de estímulos excitatórios e simultaneamente diminuição dos aferentes inibitórios sobre a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A secreção de GnRH é regulada por uma rede neuronal composta por múltiplos fatores excitatórios (kisspeptina, neuroquinina B, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina, fatores de crescimento gliais e leptina) e inibitórios tais como a dinorfina A, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio corticotrófico e a melatonina (MACEDO; CUKIER; MENDONCA; LATRONICO *et al.*, 2014).

A puberdade não é um evento único e passageiro, ao invés disso, compreende várias etapas distintas, sobrepostas temporalmente, que se prolongam por vários anos e compreende, principalmente, a ocorrência de três eventos endócrinos: adrenerca, gonadarca e ativação do eixo de crescimento (DORN, 2006; SPEAR, 2000). A adrenerca, ou ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), ocorre geralmente entre seis e nove anos de idade nas mulheres e um ano depois nos homens. Caracteriza-se pelo aumento da produção de hormônios andrógenos adrenais que favorecem o surgimento de características sexuais secundárias, como pelos axilares e pubianos e alterações nas glândulas sudoríparas (BLAKEMORE; BURNETT; DAHL, 2010; WOOD; LANE; CHEETHAM, 2019).

A gonadarca compreende um processo biológico que se inicia com a ativação do eixo HPG e finaliza com o desenvolvimento da capacidade reprodutiva. Esse processo começa em resposta à liberação do GnRH do hipotálamo, e consequente estímulo para a produção hipofisária de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) (AYLWIN; TORO; SHIRTCLIFF; LOMNICZI, 2019). Os hormônios LH e FSH estão relacionados a maturação dos ovários e testículos fornecendo capacidade reprodutiva a partir da produção de gametas. As gônadas passam então a secretar hormônios esteróides, estrogênio e testosterona,

responsáveis por desencadear o aparecimento das características sexuais secundárias (BLAKEMORE; BURNETT; DAHL, 2010).

O terceiro evento hormonal está relacionado à ativação do eixo de crescimento, por volta dos 14,5 anos em meninas e 1 ano depois em meninos. O aumento nas concentrações de esteróides sexuais estimulam a produção do hormônio de crescimento (GH), levando a uma ativação de todo o eixo e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) (CHRISTOFORIDIS; MANIADAKI; STANHOPE, 2005). A secreção de GH demonstra um padrão sexualmente dimórfico que se assemelha às mudanças na velocidade do crescimento. Nas meninas, a elevação no GH sérico é observada no estágio B2 de Tanner, com níveis de pico semelhantes em B3-4. Nos meninos, o aumento no GH ocorre mais tarde, com o ápice ocorrendo no estágio G4 de Tanner. Ao final do desenvolvimento sexual secundário, os níveis de GH e IGF-I caem para níveis semelhantes aos anteriores à puberdade em ambos os sexos (BRETON, 2013; PERRY; FARQUHARSON; AHMED, 2008; VIAU, 2002).

Evidências apontam que parâmetros como a produção e a função do GH podem ser alterados em indivíduos com quadro de disfunção metabólica. Como já bem demonstrado, a obesidade está relacionada a uma diminuição na meia-vida, na produção, na frequência e na amplitude dos episódios secretórios do GH (CORDIDO; PEINO; PENALVA; ALVAREZ *et al.*, 1996; IRANMANESH; LIZARRALDE; VELDHUIS, 1991; VELDHUIS; IRANMANESH; HO; WATERS *et al.*, 1991). Ao passo que a SM é capaz de influenciar de maneira negativa ações secundárias do GH sem alterar sua função principal, contudo, essas alterações metabólicas podem também, favorecer uma piora no quadro de SM, através da diminuição da lipólise e do aumento dos ácidos graxos livres (CORDIDO; PEINO; PENALVA; ALVAREZ *et al.*, 1996).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a relação entre excesso de peso, fatores de risco para síndrome metabólica e exposição perinatal à insultos nutricionais em pré-adolescentes de ambos os sexos.

2.2. Objetivos específicos

- Verificar parâmetros antropométricos ao nascimento e no período da adolescência;
- Avaliar parâmetros clínicos;
- Analisar parâmetros bioquímicos laboratoriais;
- Identificar hábitos de prática de atividade física dos adolescentes;
- Avaliar os hábitos alimentares dos adolescentes;
- Analisar a história obstétrica materna.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho experimental e critérios éticos

Trata-se de um estudo transversal, com objetivos descritivos e análise quantitativa. Os desenhos de corte transversal são estudos que mais se adequam nos casos em que se pretende compreender as relações de causa e efeito (KESMODEL, 2018).

No tocante à questão descritiva, os acontecimentos são processados sem intervenção do pesquisador. E pretende-se mostrar características de uma população ou fenômeno, utilizando questionários e observação sistemática (GU; YE; WANG; YANG *et al.*, 2019). Já a pesquisa quantitativa se concentra no pensamento lógico, enfatizando o raciocínio dedutivo e as características calculáveis da experiência humana. A pesquisa quantitativa descreve as relações entre variáveis ou as causas de um fenômeno através da linguagem matemática. Visa o alcance de informações que evitem viés de análise ou interpretação, maximizando a margem de segurança (PEIPERT; GIFFORD; BOARDMAN, 1997).

Este trabalho foi submetido e aprovado através do parecer CAAE: 57934722.1.0000.8097 pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* Universitário de Sinop.

3.2. Local do estudo, amostra, critérios de inclusão e exclusão

O estudo foi realizado em parceria com o Programa Saúde na Escola (PSE), nas escolas públicas municipais e estaduais do município de Sinop, MT, Brasil. Esse programa faz parte da política intersetorial da Saúde e da Educação instituída em 2007 pelo Decreto Presidencial nº 6.286, de 5 de dezembro de 2007. Tem como objetivo promover saúde e educação integral das crianças, adolescentes, jovens e adultos da educação pública brasileira. A base do Programa Saúde na Escola compreende a articulação entre Escola e Atenção Primária à Saúde e possibilita o desenvolvimento da cidadania e da qualificação das políticas públicas brasileiras (CHIARI; FERREIRA; AKERMAN; AMARAL *et al.*, 2018).

A população foi constituída por pré-adolescentes (10 a 14 anos) que estavam matriculados e presentes nas Escolas Municipais de Educação Básica (EMEB) e as Escolas Estaduais (EE) do município de Sinop, MT. Foram excluídos os alunos que não aceitaram realizar alguma das etapas da coleta de dados (dados antropométricos ou exames laboratoriais), bem como aqueles que não devolveram os formulários ou termos preenchidos

ou assinados. Também, excluiu-se os adolescentes que faziam uso de alguma medicação hipoglicemiante. O fluxograma com os critérios de inclusão e exclusão do estudo está apresentado na Figura 2.

O cálculo amostral foi realizado através da fórmula matemática considerando o total de alunos dentro da faixa etária matriculados nas escolas pactuadas (5.234) multiplicado pelo erro amostral não superior a 5% (262) e divididos pelo valor do total de alunos somados ao erro amostral 5% (262), ($n = 5.234 \times 262/5.496$, logo o $n = 250$), sendo assim, a amostra ideal deveria contar com 250 alunos (WANG; JI, 2020).

Em virtude de os participantes serem menores de idade foi aplicado o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE, **Apêndice 2**) e solicitado o consentimento aos pais ou responsáveis legais através do TCLE. E ainda, por existir a necessidade de conhecer aspectos relacionados à história obstétrica e neonatal (aspectos relacionados à gestação e via de parto, idade gestacional (IG), índice de Apgar, peso e estatura ao nascer e perímetro cefálico), amamentação e hábitos alimentares após início da introdução alimentar, os adolescentes levaram um questionário para o domicílio, o qual foi respondido pela mãe ou responsável legal que conhecia as informações descritas no formulário e este foi devolvido pelo aluno no dia seguinte quando foi recolhido junto com o TCLE.

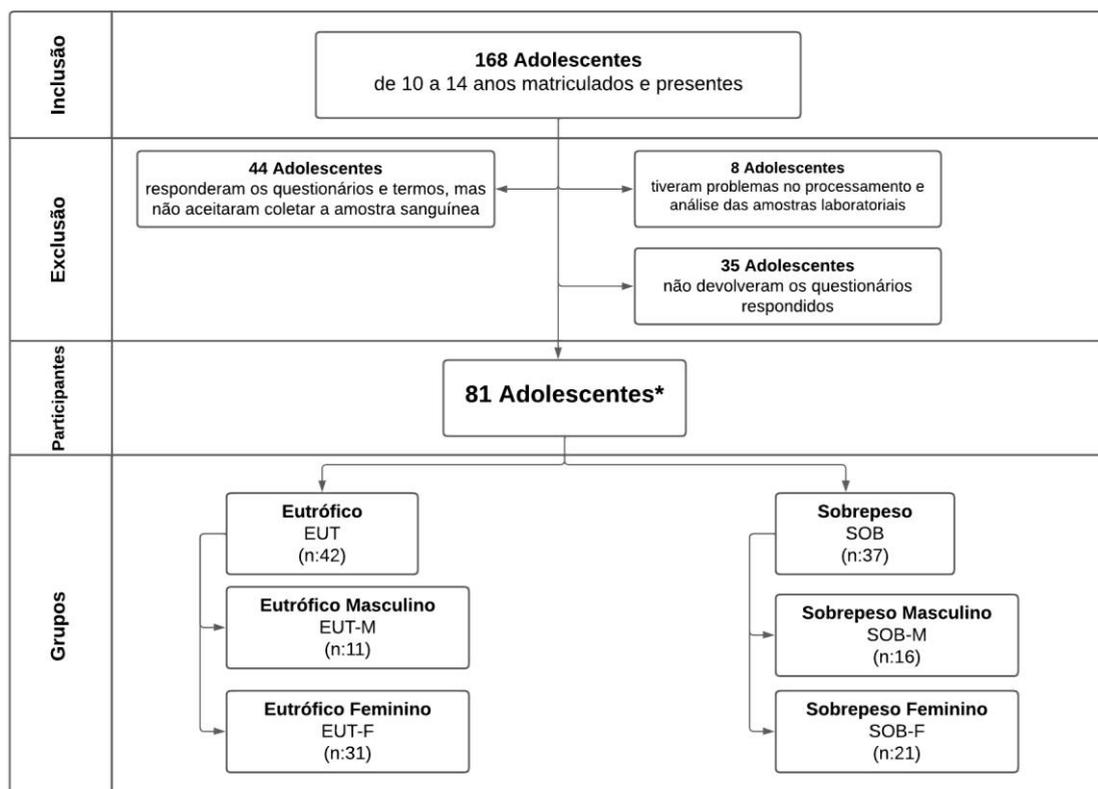


Figura 2. Fluxograma de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. *O total de adolescentes incluiu 2 indivíduos que foram caracterizados com baixo peso e não foram abordados na descrição dos resultados.

3.3. Coleta de dados

Para a coleta de dados, utilizou-se entrevista semiestruturada, que consiste em um roteiro de temas ou questões previamente formuladas (KALLIO; PIETILA; JOHNSON; KANGASNIEMI, 2016). O formulário desenvolvido para esse trabalho tinha como objetivo conhecer os pré-adolescentes em todos os aspectos para uma caracterização epidemiológica (**Apêndice 3**). As variáveis sociodemográficas abordadas foram: idade, sexo, raça, estado civil, grau de escolaridade e categoria de ocupação. E ainda, os dados relacionados à gestação, parto e primeira infância que foram preenchidos pela mãe ou responsável legal (**Apêndice 4**).

Os pré-adolescentes foram abordados em três momentos, no primeiro realizado na escola, durante o período de aula, foram orientados sobre o projeto, sua importância e as etapas de desenvolvimento. Em seguida, individualmente, foram avaliadas as variáveis antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal, circunferência do quadril e índice cintura-quadril) e dados clínicos (pressão arterial, frequência cardíaca) e ainda, foram entregues os formulários para serem respondidos em domicílio, tanto pelo pré-adolescente quanto pela mãe ou responsável legal, bem como os TALE e TCLE.

No terceiro momento foram recolhidos os formulários de coleta de dados dos pré-adolescentes e maternos, bem como os termos (TALE e TCLE), em seguida, em um ambiente privativo na escola, foi realizada a coleta de sangue em parceria com o Laboratório Municipal de Análises Clínicas Municipal (LAMAC). O LAMAC realizou também o armazenamento, processamento e descarte do material conforme as exigências da ANVISA e protocolo municipal.

3.4. Parâmetros antropométricos

Para determinar a estatura, foi utilizado uma fita métrica com escala de 0,1 cm, posicionada na parede. Para definir a massa corporal, utilizou-se uma balança digital portátil marca G TECH com resolução de 100 g. O avaliado estava descalço e vestindo o uniforme escolar composto por calça e camiseta de malhas finas. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela equação: $[\text{massa corporal (kg)}/\text{estatura (m)}^2]$ (NDAGIRE; MUYONGA; ODUR; NAKIMBUGWE, 2018).

Para a classificação do estado nutricional de acordo com os percentis do IMC, foram utilizados os seguintes pontos de corte: baixo peso: $\text{IMC} < \text{percentil } 5$; Eutrófico: $\text{IMC} >$

percentil 5 e IMC < percentil 85; sobrepeso: IMC > percentil 85 e < percentil 95; obeso: IMC > percentil 95 (DE ALMEIDA; GUIMARAES; JARDIM; SOUSA *et al.*, 2017).

A circunferência da cintura foi mensurada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, utilizando fita antropométrica, não elástica, com escala de 0,1 cm (NDAGIRE; MUYONGA; ODUR; NAKIMBUGWE, 2018).

3.5. Parâmetros cardiovasculares

Para a determinação dos parâmetros pressóricos foi utilizado um esfigmomanômetro com capacidade de 300 mmHg e variação de 2 mmHg, com manguito adequado para a circunferência do braço. A mensuração ocorreu no braço direito do avaliado, após o indivíduo permanecer sentado em repouso por um período de 5 minutos, com as costas apoiadas, os pés no chão e o braço direito apoiado com a fossa cubital ao nível do coração. A pressão arterial foi mensurada por meio do método auscultatório, sendo a pressão arterial sistêmica definida como o som de Korotkoff fase 1 e a PAD como o som de Korotkoff fase 5. Os adolescentes foram classificados de acordo com os valores de PAS e PAD em relação a estatura, sexo e idade, sendo \geq percentil 95 classificados com HAS (SBP, 2019).

A frequência cardíaca foi verificada utilizando oxímetro de pulso no qual este equipamento utiliza sensores de emissão e detecção de luz nos comprimentos de onda vermelha e infravermelha, um método não invasivo, contínuo, simples e indolor (COREN, 2009). Em seguida, foi classificada de acordo com o número de batidas cardíacas durante um minuto em situação de repouso, cuja faixa de normalidade para população adulta está entre 50 a 100bpm, estando anormalmente elevada com valor superior a 100bpm, tendo como parâmetros em adolescentes de 12 a 16 anos valores entre 60 a 120bpm (DYER; PERSKY; STAMLER; PAUL *et al.*, 1980).

Os índices Castelli, tanto o I quanto o II foram utilizados para estimar o risco aterogênico e, por conseguinte o desenvolvimento de doenças vasculares. Os resultados obtidos foram calculados através das seguintes fórmulas matemáticas:

- Índice Castelli I = colesterol total \div colesterol HDL (DE OLIVEIRA; GOMES; MIRANDA; BARELLA *et al.*, 2016; FAGUNDES; MOURA; PASSOS; SANTOS-SILVA *et al.*, 2009);
- Índice Castelli II = colesterol LDL \div colesterol HDL (DE OLIVEIRA;

GOMES; MIRANDA; BARELLA et al., 2016; FAGUNDES; MOURA; PASSOS; SANTOS-SILVA et al., 2009).

Em virtude da ausência de pontos de corte específicos para adolescentes, as definições derivam da população adulta, sendo considerados normais: índice Castelli I $< 3,5$ e índice Castelli II $\leq 2,9$ (ARCANJO; PICCIRILLO; MACHADO; ANDRADE et al., 2005).

3.6. Parâmetros bioquímicos

Para a determinação dos parâmetros bioquímicos laboratoriais foi realizada a coleta de 8 mL de sangue, dividida em dois tubos da marca VACUPLAST[®], um com ativador de coágulo, onde foram depositados 6 mL de sangue para análises do perfil lipídico e da insulina, e outro com fluoreto de sódio, onde foram depositados 2 mL para posterior quantificação da glicemia de jejum. Os índices TyG, HOMA-IR e HOMA- β foram calculados através das seguintes fórmulas matemáticas:

- Índice TyG = $\text{Ln} [(\text{Trigliceridemia}_{\text{(mg/dL)}}) \times (\text{Glicemia}_{\text{(mg/dL)}})/2]$, sendo considerado alterado, valores de TyG a partir de 4,42 (LI; REN; CHANG; LUO, 2021).
- HOMA-IR = $[(\text{Glicemia}_{\text{(mmol/L)}}) \times \text{Insulinemia}_{\text{(UI/mL)}}]/22,5$, sendo considerado alterado, valores de HOHA-IR a partir de 3,16 (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004).
- HOMA- β = $[(20 \times \text{Insulinemia}_{\text{(UI/mL)}})/(\text{Glicemia}_{\text{(mmol/L)}} - 3,5)]$, sendo considerado alterado, valores de HOMA- β a partir de 187 (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004).

3.7. Parâmetros referentes a insultos perinatais (peso ao nascer e/ou obesidade materna na gestação)

Os insultos abordados para realizar as análises de relação através do teste de Fisher, razão de prevalência e as correlações foram as variáveis peso ao nascer, onde esta foi separada em peso insuficiente ao nascer, composta pelos valores inferiores à 2.999 g e peso normal ao nascer, composta pelos valores entre 3.000 e 3.999 g (SUCHOMLINOV;

TUTKUVIENE, 2014).

A outra variável analisada foi o peso materno na gestação, onde os indivíduos foram divididos entre os que as mães não referiram obesidade na gestação e os que referiram ser obesas na gestação.

3.8. Análise estatística

As análises estatísticas entre os grupos, bem como os testes de correlações e teste exato de Fisher foram realizadas por meio do Software GraphPad Prism, versão 8 (GraphPad Prism 8 para Windows, San Diego, CA, USA), considerando-se como nível de significância para o estudo o valor de 5%. As análises de razão de prevalência foram realizadas através de cálculo matemático ($[RP = \text{prevalência entre os expostos} \div \text{prevalência entre os não expostos} = a \div (a+b) / c \div (c+d)]$) usando planilhas do Microsoft Excel[®] (WAGNER, 1998).

Os dados foram submetidos ao teste Shapiro-Wilk para avaliação da distribuição Gaussiana. As variáveis circunferência de quadril, índice cintura quadril (ICQ), frequência cardíaca (FC), peso ao nascer, índice Castelli 2, glicemia de jejum, colesterol LDL e HDL apresentaram distribuição normal, sendo, portanto, submetidas à análise de variância de uma via (*one-way* ANOVA) com pós teste de Tukey. As demais variáveis não assumiram distribuição normal e, portanto, foram submetidas à análise não paramétrica com teste de Kruskal-Wallis e pós teste de Dunn.

Os resultados para os dados com distribuição Gaussiana estão apresentados como média \pm desvio padrão (DS), enquanto as variáveis que não apresentaram normalidade estão apresentadas como mediana, 1^o e 3^o quartil.

As correlações foram definidas como muito fraca ($r = 0,0$ a $0,19$), fraca ($r = 0,2$ a $0,39$), moderada ($r = 0,4$ a $0,69$), forte ($r = 0,7$ a $0,89$) e muito forte ($r > 0,9$) (BABA; VAZ; COSTA, 2014).

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização dos adolescentes

Os dados antropométricos de nascimento, perfis clínico e demográfico dos indivíduos na adolescência estão apresentados na Tabela 1. Considerando o número total de indivíduos, 65,4% foram do sexo feminino, 33,7% declararam ser sedentários e 3,8% relataram ser etilistas.

Tabela 1. Dados antropométricos ao nascimento, perfil clínico e demográfico dos participantes.

Variável	Adolescentes		
	Amostra	Masculino	Feminino
Peso ao nascer (g)*#	3.200 ± 512,2	3.194 ± 412,1	3.204 ± 565,3
Idade (anos)**	10 (10-11)	10 (10-11)	10 (10-11)
Altura (m)**	1,5 (1,45-1,56)	1,47 (1,40-1,54)	1,52 (1,48- 1,57)
Peso (kg)**	43 (35,9-53,8)	40,8 (35,4-50,3)	44,2 (36,2 -56,6)
IMC (kg/m²)**	19 (16,2-23)	19 (16,2- 22,7)	18 (16,2 - 24,5)
Circunferência abdominal (cm)**	69,5 (61,2-78,7)	71 (63-78)	68 (60,5 – 79,5)
Circunferência de quadril (cm)*	84,3 ± 11,1	82,5 ± 9,4	85,2 ± 11,9
ICQ*	0,84 ± 0,07	0,86 ± 0,06	0,82 ± 0,07
FC*	87,5 ± 13,0	83,9 ± 13,2	89,4 ± 12,5
PAS**	100 (90-110)	100 (90-110)	100 (100-120)
PAD**	60 (60-70)	60 (50-60)	60 (60-70)
Índice Castelli I**	3,18 (2,88-3,63)	3,23 (2,94-3,62)	3,16 (2,83 – 3,64)
Índice Castelli II*	1,95 ± 0,56	1,98 ± 0,53	1,93 ± 0,57
Etilista ***&	3 (3,8%)	1 (4%)	4,2% (n:2)
Sedentário***&	27 (33,7%)	9 (32,1%)	34,6% (n:18)

Dados apresentados em média* e desvio padrão, mediana, 1° e 3° quartil** ou frequência*** (porcentagem). IMC: índice de massa corporal; ICQ: índice cintura- quadril; FC: Frequência cardíaca; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; #Os dados antropométricos ao nascer foram relatados pela mãe ou responsável legal no questionário materno; &O uso de bebida alcoólica e sedentarismo foram relatados pelos participantes no questionário socioeconômico.

4.2. Dados antropométricos

Em relação aos dados antropométricos ao nascimento, não houve diferença estatística entre os grupos ($p > 0,999$, figura 3A). A maioria dos participantes foram considerados eutróficos

(53,1%), enquanto 46,8% apresentaram sobrepeso. Em comparação as pré-adolescentes EUT-F, os indivíduos SOB-M e SOB-F, apresentaram aumento na mediana de 22,1% e 62,1%, respectivamente, no peso corporal ($p < 0,05$, figura 3B), ao passo que os indivíduos SOB-F também diferiram dos EUT-M com aumento de 67,3% na mediana do peso corporal ($p < 0,05$, figura 3B). No entanto, não houve correlação estatística significativa entre peso na adolescência e peso ao nascer ($r = -0,079$, $p = 0,508$, dados não mostrados).

Entre os indivíduos cujas mães referiram obesidade durante a gravidez, os dados demonstraram uma prevalência de 2 vezes mais sobrepeso do que nos filhos de mães sem esse insulto.

A variável circunferência abdominal foi maior no grupo SOB de ambos os sexos quando comparada à do grupo EUT (figura 3C). De modo que se pode observar aumento de 34,4% na mediana do grupo SOB-F em relação ao EUT-F ($p < 0,001$) e de 18,3% na mediana do SOB-M em relação ao EUT-M ($p < 0,01$).

Quanto à circunferência de quadril, observamos aumento de 11,5% na média desse parâmetro no grupo SOB-M, em relação ao EUT-M ($p < 0,05$, figura 3D). Enquanto no SOB-F, em relação ao EUT-F, o aumento foi de 22,1% ($p < 0,0001$, figura 3D). Além disso, também se observou aumento médio de 10,5% nas meninas do grupo sobrepeso quando comparadas aos meninos do mesmo grupo ($p < 0,01$, figura 3D).

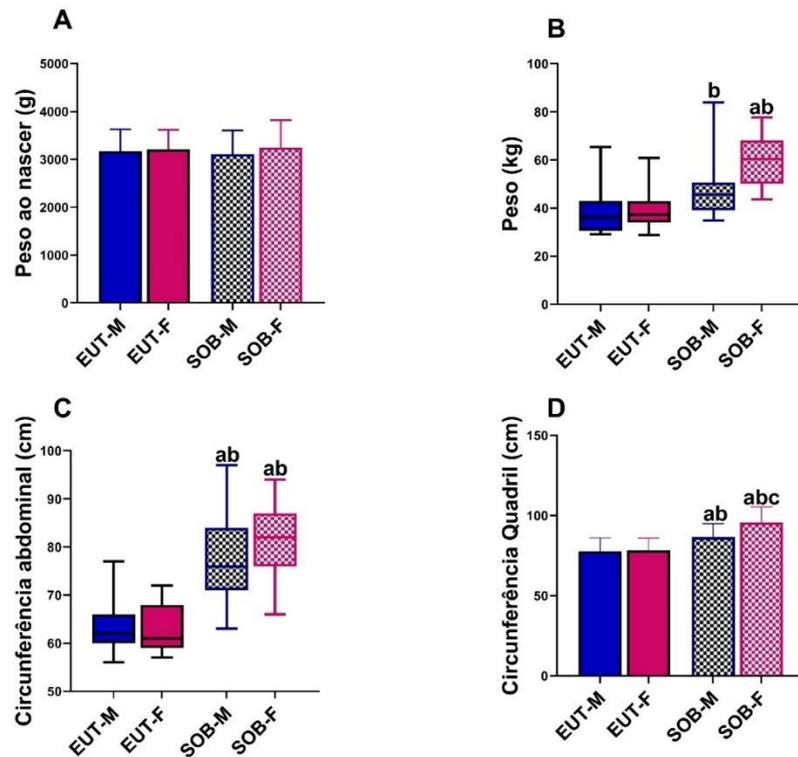


Figura 3. Peso ao nascer e dados antropométricos na adolescência. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão (figuras 3A e 3D), os quais foram submetidos à análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*) com pós teste de Tukey e mediana com mínimo e máximo (figuras 3B e 3C), os quais não apresentaram distribuição normal e foram submetidos à análise não paramétrica através do teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn. As letras sobre as barras representam diferença estatística entre os grupos, onde a, representa diferença estatística em relação ao grupo EUT-M; b, diferença estatística em relação ao grupo EUT-F; c, diferença estatística em relação ao grupo SOB-M. EUT-M, Eutrófico masculino; EUT-F, Eutrófico feminino; SOB-M, Sobrepeso masculino e SOB-F, Sobrepeso feminino.

Quando as variáveis circunferência abdominal e circunferência quadril foram correlacionadas com o IMC através do coeficiente de Spearman, observou-se haver correlação forte positiva em ambos os sexos (figura 4). Contudo, a correlação da circunferência abdominal *versus* IMC nas meninas mostrou-se mais proeminente do que nos meninos (Feminino, $r = 0,9028$ *versus* Masculino, $r: 0,8503$; $p < 0,0001$, figura 4B).

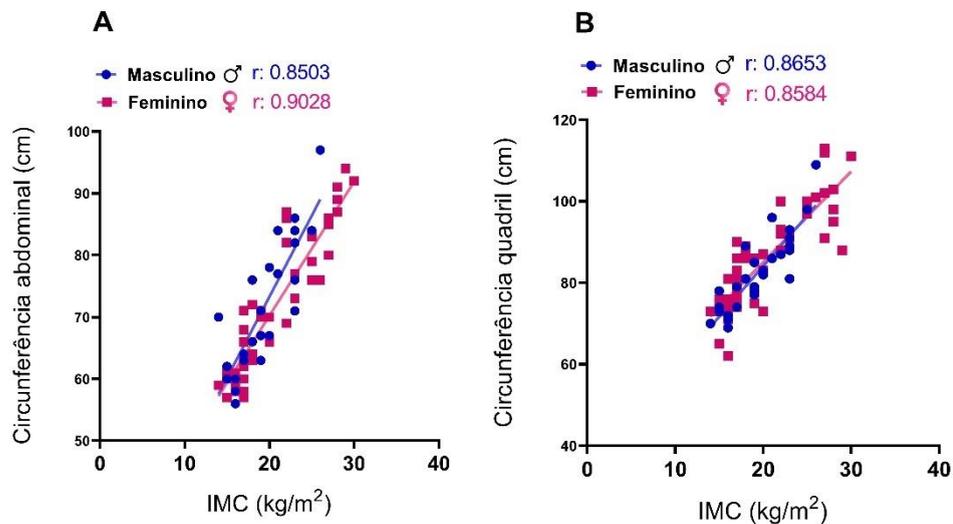


Figura 4. Correlação estatística entre IMC e circunferência abdominal (A) e quadril (B) em pré-adolescente de ambos os sexos. Considerando que algumas variáveis não demonstraram distribuição normal, os dados foram submetidos à correlação de Spearman.

4.3. Perfil lipídico

Considerando-se um perfil geral dos pré-adolescentes estudados, observamos que houve alterações (ou seja, valores fora daqueles recomendados como valores de referência) no perfil lipídico de muitos dos indivíduos, entre elas, hipercolesterolemia em 12,3% ($n = 10$), em 7,4% ($n = 6$) observamos aumento do colesterol LDL e em 6,2% ($n = 5$), aumento do colesterol VLDL, hipertrigliceridemia em 7,4% ($n = 6$), redução dos níveis de colesterol HDL em 16% ($n = 13$) e resistência à insulina através do índice TyG em 32,1% dos indivíduos ($n = 26$).

Apesar das alterações encontradas, as variáveis lipídicas colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL não foram estatisticamente diferentes entre os grupos e/ou sexos (Figura 5A, B e D). No entanto o grupo SOB-F apresentou colesterol VLDL 35,59% maior que o SOB-M ($p < 0,05$, Fig. 5C), e o índice TyG maior em 3,45% comparado ao EUT-F e 4,10%, em relação ao SOB-M ($p < 0,05$, Fig. 5F).

Para os adolescentes nascidos com peso insuficiente, na variável colesterol-HDL houve uma prevalência de 2,5 vezes mais alterações do que nos nascidos com peso normal. Já para os adolescentes cujas mães referiram obesidade na gestação, estes apresentaram prevalência de 4,0 e 3,0 vezes mais alterações de colesterol- VLDL e triglicédeos, respectivamente.

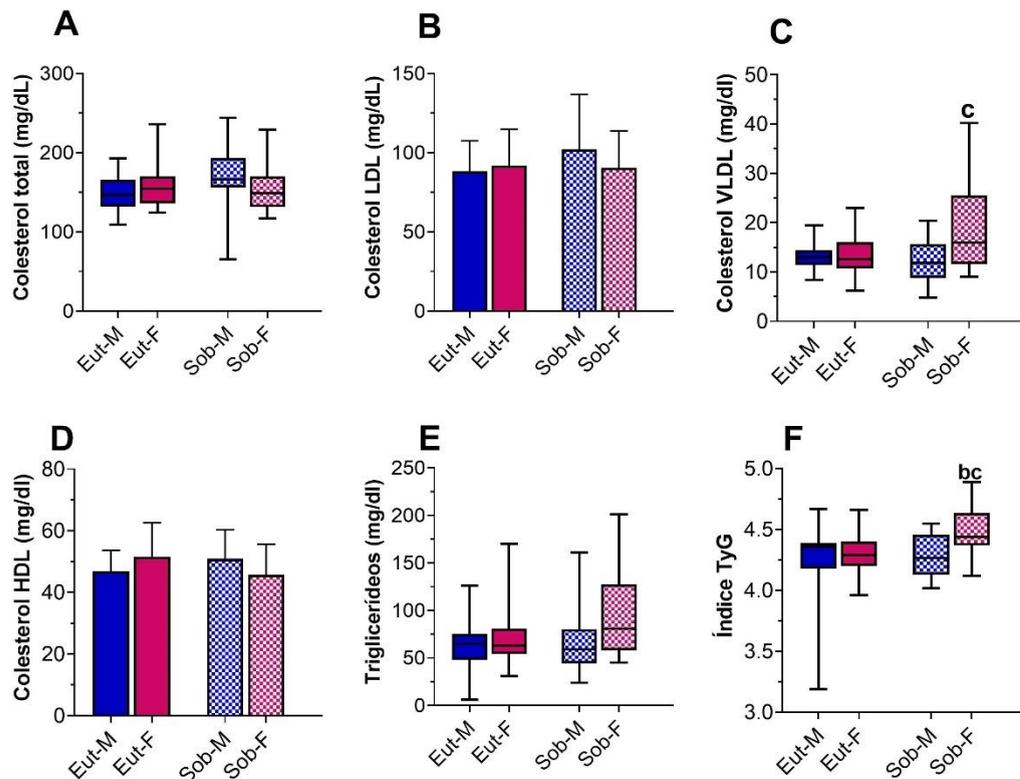


Figura 5. Perfil lipídico dos adolescentes. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão (figuras 5B e 5D), os quais foram submetidos à análise de variância de uma via (*one-way* ANOVA) com pós teste de Tukey e mediana com mínimo e máximo (figuras 5A, 5C, 5E e 5F), os quais não apresentaram distribuição normal e foram submetidos à análise não paramétrica através do teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn. EUT-M, Eutrófico masculino; EUT-F, Eutrófico feminino; SOB-M, Sobrepeso masculino e SOB-F, Sobrepeso feminino.

4.4. Homeostase glicêmica e insulinêmica

Quanto a homeostase glicêmica-insulinêmica, de modo geral, observou-se alteração nos valores de glicemia e Insulinemia dos pré-adolescentes estudados, observando-se hiperglicemia em 6,2% ($n = 5$), hiperinsulinemia em 6,1% ($n = 4$), resistência à insulina, através do índice HOMA-IR, em 15,1% ($n = 10$) e má função pancreática, através do HOMA- β em 25,7% ($n = 17$) dos indivíduos estudados.

Apesar da normoglicemia observada entre todos os grupos e sexos, os valores medianos da insulina de jejum no grupo SOB-F apresentaram-se aumentados em 201,3% quando comparados aos valores do grupo EUT-M ($p < 0.01$, figura 6A). Contudo, apesar de não mostrar diferença estatística, esse valor foi aumentado em 88,3% em relação ao grupo EUT-F ($p > 0.05$, figura 6A). Da mesma forma, que a hiperinsulinemia observada somente o grupo SOB-F, também se observou aumento de 169,94% ($p < 0,05$) e de 190,52% ($p < 0,01$) nos valores

medianos do HOMA-IR e HOMA- β , respectivamente, quando comparados aos valores do grupo EUT-M (Figura 6C e D).

As análises de associação, realizadas através do teste de Fisher, demonstraram relação entre o peso insuficiente ao nascer e as alterações de insulina e no índice HOMA-IR na adolescência. Enquanto a razão de prevalência demonstrou que nesses indivíduos houve uma prevalência de alterações no índice HOMA-IR e na glicemia de jejum de 3,58 e 2,5 vezes, respectivamente.

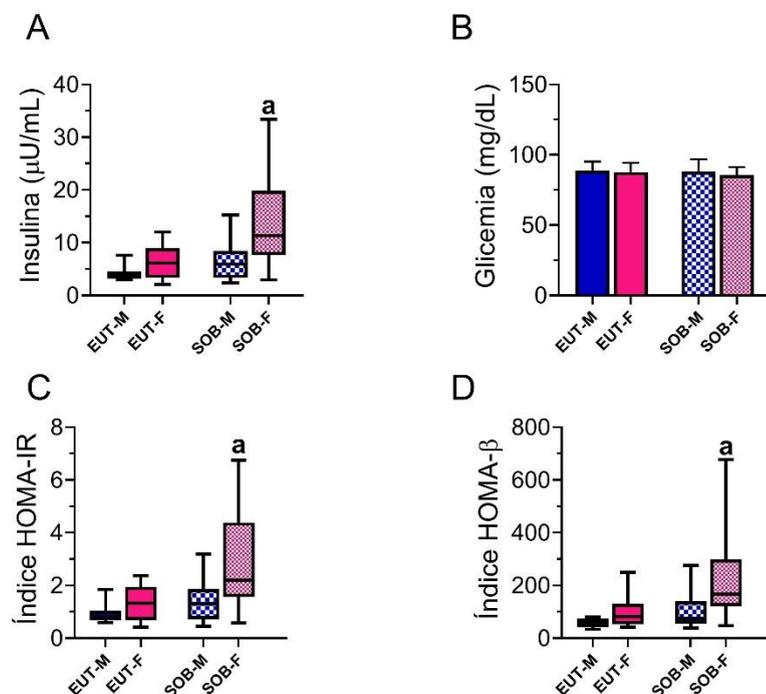


Figura 6. Homeostase glicêmica dos adolescentes. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão (figura 6B), os quais foram submetidos à análise de variância de uma via (*one-way* ANOVA) com pós teste de Tukey e mediana com mínimo e máximo (figuras 6A, 6C e 6D), os quais não apresentaram distribuição normal e foram submetidos à análise não paramétrica através do teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn. As letras sobre as barras representam diferença estatística entre os grupos, onde a, representa diferença estatística em relação ao grupo EUT-M; b, diferença estatística em relação ao grupo EUT-F; EUT-M, Eutrófico masculino; EUT-F, Eutrófico feminino; SOB-M, Sobrepeso masculino e SOB-F, Sobrepeso feminino.

Quando as variáveis peso na adolescência, circunferência abdominal e circunferência quadril foram correlacionadas com a insulina, através do coeficiente de Spearman, observou-se haver dimorfismo sexual, visto que, nas adolescentes do sexo feminino os dados demonstraram correlação moderada, enquanto que nos indivíduos do sexo masculino não foi possível observar correlação estatisticamente significativa. ($p < 0,05$) (figura 7).

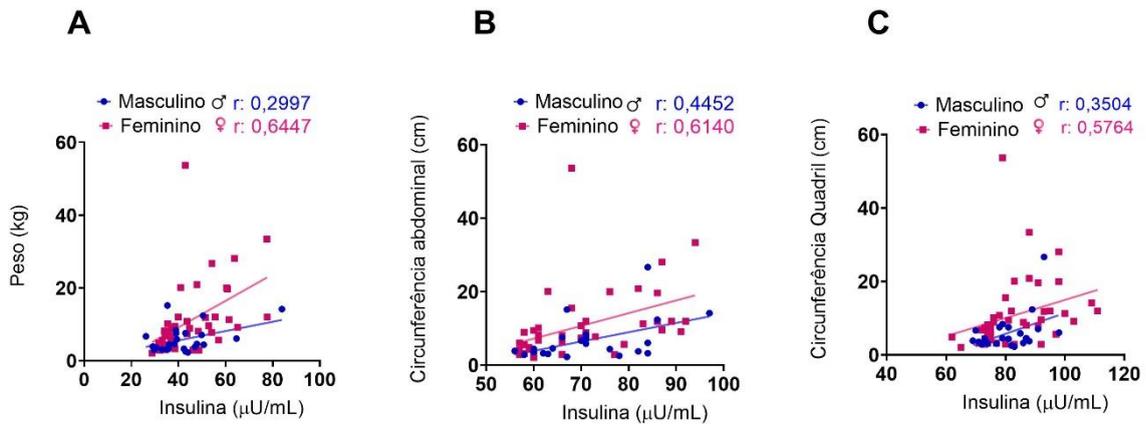


Figura 7. Correlação estatística entre insulina e peso na adolescência (A) circunferência abdominal (B) e quadril (C) em pré-adolescente de ambos os sexos. Considerando que algumas variáveis não demonstraram distribuição normal, os dados foram submetidos à correlação de Spearman.

4.5. Dados cardiovasculares

Entre os adolescentes avaliados foi possível observar alterações nos parâmetros cardíacos, sendo 3,7% ($n = 3$) com hipertensão, 16% ($n = 13$) com taquicardia, e aumento do risco de eventos cardiovasculares em 6,2% através do índice Castelli 1 e 4,9% através do índice Castelli 2.

A mediana dos valores da PAS observados no grupo SOB-F, mostrou-se aumentada em 10% em relação aos valores do grupo Eutrófico de ambos os sexos (Figura 8A). Quanto aos valores da PAD, estes não diferiram entre os grupos nem sexos.

Quanto a FC, observou-se diferença estatística somente entre os valores médios do grupo SOB-M e EUT-F, sendo que o grupo SOB-M apresentou FC reduzida em 12,9% em relação ao grupo EUT-F ($p < 0,05$, figura 8C). As variáveis PAD, índice Castelli 1 e 2 (Figura 8B, 8C e 8E) não apresentaram diferença estatística entre os grupos.

Apesar das alterações observadas nenhuma variável demonstrou relação com o peso insuficiente ao nascer e nem com a obesidade materna na gestação.

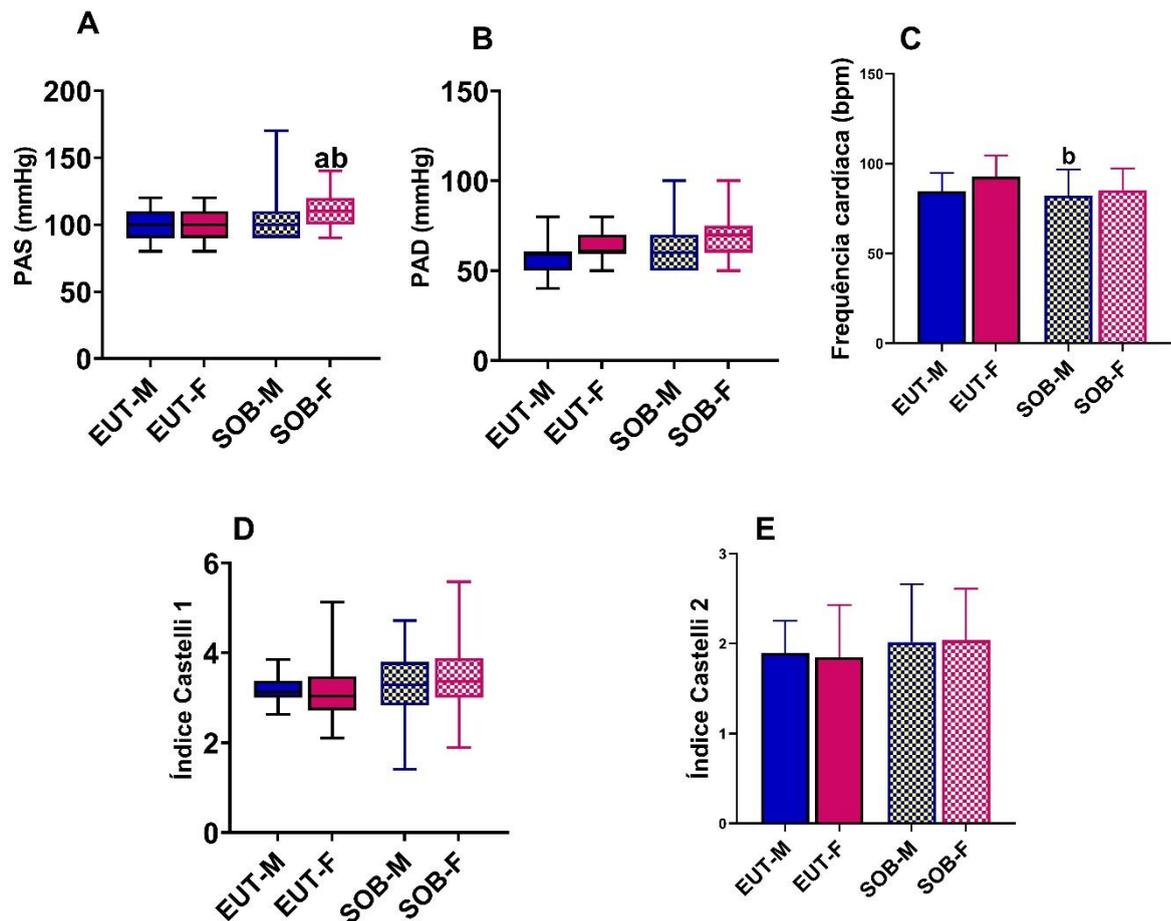


Figura 8. Dados cardiovasculares dos adolescentes. Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão (figura 8C e 8E), os quais foram submetidos à análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*) com pós teste de Tukey e mediana com mínimo e máximo (figuras 8A, 8B e 8D), os quais não apresentaram distribuição normal e foram submetidos à análise não paramétrica através do teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn. As letras sobre as barras representam diferença estatística entre os grupos, onde b, representa diferença estatística em relação ao grupo EUT-F; EUT-M, Eutrófico masculino; EUT-F, Eutrófico feminino; SOB-M, Sobrepeso masculino e SOB-F, Sobrepeso feminino.

4.6. Associação entre fatores de risco para SM nos pré-adolescentes e exposição a insultos nutricionais (peso insuficiente ao nascer ou obesidade materna)

Entre os adolescentes nascidos com peso insuficiente foram detectadas alterações tais como obesidade abdominal (20%, $n = 4$), hiperglicemia de jejum (10%, $n = 2$), hipertensão arterial (5%, $n = 1$), hipertrigliceridemia (10%, $n = 2$), hiperinsulinemia (20%, $n = 4$) e resistência à insulina, através do HOMA-IR (25%, $n = 5$), e disfunção pancreática, através do HOMA- β (25%, $n = 5$). Apesar das alterações detectadas, as análises de relação através do teste de exato de Fischer não demonstraram diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$).

Entre os pré-adolescentes nascidos de mães que declararam obesidade na gestação, foram encontradas alterações como obesidade abdominal (36,4%, n = 4), hiperglicemia de jejum (9%, n = 1), hipertrigliceridemia (18,2%, n = 2), hiperinsulinemia (9%, n = 1), resistência à insulina, através do HOMA-IR (9%, n = 1), e disfunção pancreática através do HOMA- β (36,4%, n = 4). Apesar das alterações detectadas, as análises de relação através do teste de exato de Fischer não demonstraram diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$).

4.7. Caracterização materna e dados gestacionais

Considerando o número total de 81 mães avaliadas, a mediana da idade foi de 34 (31-42) anos, 48,9% eram pardas, 58,2% eram casadas, 28,4% declararam não possuir o cartão de acompanhamento pré-natal. A tabela 2 demonstra as variáveis maternas.

Tabela 2. Variáveis gestacionais e pós-parto

Variável Materna	Mães de Adolescentes	
	EUT	SOB
Parâmetros maternos gestacionais		
Ganho de peso gestacional*	11,7 \pm 6,3	17,3 \pm 8,2
Idade gestacional no parto**	39 (37- 40)	38 (36- 39)
Estado metabólico materno na gestação		
HAS na gestação***	7 (17,1%)	5 (13,9%)
Obesidade na gestação***	2 (4,9%)	8 (23,5%)
DM na gestação***	3 (7,3%)	0
Aleitamento nos seis primeiros meses do bebê		
Exclusivo***	4 (10%)	2 (5,4%)
Não exclusivo***	36 (90%)	35 (94,6%)
Uso de químicos/ fármacos na gestação		
Uso de medicação na gestação***	7 (18%)	5 (13,9%)
Etilista na gestação***	4 (9,5%)	3 (8,1%)
Tabagista na gestação***	3 (7,1%)	0

Os dados estão apresentados em média \pm desvio padrão*, mediana, 1° e 3° quartil** ou frequência*** (porcentagem). HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; as variáveis maternas foram relatadas pela mãe ou responsável legal no questionário materno;

5. DISCUSSÃO

Em nosso estudo, buscamos avaliar uma possível relação entre disfunções metabólicas (sobrepeso, obesidade e DMT2) em jovens pré-adolescentes com exposição a insultos perinatais (obesidade materna na gestação e peso insuficiente ao nascimento). Uma vez que o estágio perinatal corresponde a um dos períodos mais críticos do desenvolvimento, nessa fase a criança está mais vulnerável e quando exposta, direta ou indiretamente, a um ambiente hostil (perturbações nutricionais, metabólicas, hormonais e/ou fatores químicos ambientais) podem sofrer modificações em vias neuroendócrinas e/ou genes envolvidos na regulação do metabolismo (HEIJMANS; TOBI; STEIN; PUTTER *et al.*, 2008; NUYT; SZYF, 2007), que levam a efeitos de longo prazo, condição conhecida como programação metabólica (BARKER; OSMOND, 1986; GLUCKMAN; HANSON; COOPER; THORNBURG, 2008; SZE; BRUNTON, 2022). Em nosso estudo demonstramos que as alterações metabólicas observadas nos pré-adolescentes aparecem de modo mais proeminente no sexo feminino e que estas alterações não estão associadas aos insultos nutricionais avaliados (peso insuficiente ao nascer e/ou obesidade materna na gestação).

Apesar de não termos encontrado nenhuma associação entre as alterações metabólicas observadas nos pré-adolescentes e peso insuficiente ao nascimento, é válido ressaltar que essa relação já está postulada na literatura através da “hipótese de Barker ou conceito DOHaD”, onde se evidencia a relação entre baixo peso ao nascer e o surgimento de disfunções metabólicas na vida adulta (BARKER, 2003; BARKER; ERIKSSON; FORSEN; OSMOND, 2002; BENYSHEK, 2007). Outros estudos têm demonstrado que o baixo peso ao nascer está relacionado com o aumento da resistência à insulina, hiperinsulinemia e DMT2 (NEWSOME; SHIELL; FALL; PHILLIPS *et al.*, 2003). Nesse contexto, é importante que se tenha em mente que diferentemente do que já está bem postulado na hipótese de Barker, não há na região de Sinop, MT, Brasil (localidade onde se deu o estudo) nenhum relato público de que tenha havido situação de escassez nutricional nos últimos 10 a 15 anos, e possivelmente por isso os pré-adolescentes analisados no presente trabalho não tenham sido, em sua grande maioria, expostos a insultos desta natureza que por conseguinte pudessem ser uma das possíveis causas das alterações metabólicas observadas.

Entre os adolescentes nascidos de mulheres que referiram obesidade durante a gestação, a maioria (72,7%, n = 8) se encontrou com excesso de peso (sobrepeso e/ou obesidade), o que nos possibilita sugerir que o excesso de peso observado nos pré-adolescentes possa ter sido

influenciado pela obesidade materna. Corroborando essa proposição, pesquisas têm demonstrado que obesidade materna pode contribuir para o surgimento de alterações metabólicas que interferem no crescimento fetal, bem como levar a criança a desenvolver algum desajuste do metabolismo energético no período pós-natal (BONEY; VERMA; TUCKER; VOHR, 2005). De fato, ao considerar as proposições do conceito DOHaD (programação metabólica), nossos dados apontam para uma relação entre a obesidade materna e o desenvolvimento de fatores de risco para SM na pré-adolescência. Dados de uma metanálise demonstraram que o risco de desenvolvimento de obesidade em filhos de mães obesas é 264% maior que filhos de mães com IMC normal (HESLEHURST; VIEIRA; AKHTER; BAILEY *et al.*, 2019), o que vai de encontro a um estudo realizado com crianças expostas à obesidade na gestação, onde essas crianças apresentaram um risco elevado para desenvolver SM na adolescência ou vida adulta (MANNINO; SARAPIS; MOSCHONIS, 2022).

Em nosso trabalho, mostramos que os pré-adolescentes, independentemente do sexo, apresentaram forte correção entre IMC e marcadores obesidade central (maior acúmulo de reservas viscerais, aumento da circunferência abdominal e da circunferência do quadril), a qual é tida classicamente como fator de risco elevado para o desenvolvimento da resistência à insulina, SM e doenças cardiovasculares (BERGMAN; KIM; CATALANO; HSU *et al.*, 2006; BERGMAN; KIM; HSU; CATALANO *et al.*, 2007; DESPRES; LEMIEUX, 2006). Esse achado corrobora achados prévios de estudos realizados com adolescentes alemães e africanos (KROMEYER-HAUSCHILD; DORTSCHY; STOLZENBERG; NEUHAUSER *et al.*, 2011; MASOCHA; MONYEKI; CZYZ, 2020). Adolescentes obesos têm maior risco de se tornarem adultos obesos, além de maior probabilidade de desenvolver múltiplas doenças metabólicas agravadas pelo excesso de gordura abdominal (WANG; MONTEIRO; POPKIN, 2002). Em adição, em nosso trabalho nós mostramos que a correção entre obesidade central e IMC jovens pré-adolescentes é mais forte no sexo feminino que no masculino.

Apesar de não termos observado dislipidemia entre os pré-adolescentes com sobrepeso e/ou obesos, em nosso estudo, o índice TyG, que considera os triglicerídeos sanguíneos como marcador clínico para prever resistência à insulina, estava aumentado em meninas, com excesso de peso corporal, mas não em meninos. É sabido que a dislipidemia está comumente associada à obesidade em crianças e adolescentes (WEIHE; WEIHRAUCH-BLUHER, 2019). A elevação do colesterol total na adolescência pode ser considerada um preditor de hipercolesterolemia na vida adulta (LIMA; ARRAIS; SALES; ALMEIDA *et al.*, 2006), além disso, baixos níveis de colesterol-HDL estão associados ao desenvolvimento de aterosclerose

(KAVEY, 2015). Os resultados referentes à redução do colesterol-HDL (16%), foram menores do que o relatado em um estudo realizado com adolescentes escolares em Piracicaba-SP, onde os autores encontraram um percentual de redução de 64,2% (ENES; SILVA, 2018). Um estudo com adolescentes americanos demonstrou uma prevalência de alterações lipídicas de 20,2% (KIT; KUKLINA; CARROLL; OSTCHEGA *et al.*, 2015). Já em outro estudo brasileiro, realizado com 38.069 adolescentes, o percentual de adolescentes que apresentaram pelo menos um parâmetro lipídico alterado foi de quase 65% (KAESTNER; SANTOS; PAZIN; BAENA *et al.*, 2020).

Quanto à homeostase glicêmica, apesar de normoglicêmicos, os pré-adolescentes avaliados em nosso trabalho apresentaram um cenário de alterações clínicas consideravelmente importantes (*tendencia de aumento*) quanto aos valores da Insulinemia e resistência à insulina. Nesse âmbito, estas alterações foram mais predominantemente no sexo feminino (*estatisticamente significante*), o que sugere haver maior risco de desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares entre as meninas. As concentrações elevadas de glicemia e insulina desde a adolescência associadas à obesidade podem induzir o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, prejudicar a função endotelial e alterar o equilíbrio fibrinolítico, elevando o risco de eventos cardiovasculares na vida adulta (ASGHARI; YUZHASHIAN; WAGNER; MAHDAVI *et al.*, 2019).

A resistência à insulina representa uma importante manifestação de SM e um forte preditor para o desenvolvimento futuro de DM2 em crianças (REAVEN, 1988). O percentual de resistência à insulina encontrado foi de 15,1% através do índice HOMA-IR e 32,1% pelo índice TyG valores semelhantes aos demonstrados por outro estudo com adolescentes brasileiros, onde o percentual foi de 23,%, (MORAIS; SOUSA; JARDIM TDE; NASCENTE *et al.*, 2016) e levemente maiores que os encontrados em um estudo realizado com 2.629 adolescentes eslovacos, onde o percentual de resistência à insulina foi de 18%, ambos calculados através índice do HOMA-IR (JURKOVICOVA; HIROSOVA; VONDROVA; SAMOBYL *et al.*, 2021). Nesse âmbito, é válido ressaltar que os valores de HOMA- β encontrados em nosso estudo corroboram para o desequilíbrio da homeostase glicêmico-insulinêmica observada nos pré-adolescentes com sobrepeso, o que aponta para uma maior demanda do pâncreas endócrino (WANG; LU; SHI; CHEN *et al.*, 2020), fato que a depender da cronicidade de tal demanda metabólica, isso pode culminar com uma exaustão das células- β pancreáticas (SOUZA; MIRANDA; ANDRADE; WOYAMES *et al.*, 2022).

Nossos dados demonstram que a redução da sensibilidade periférica apresenta um dimorfismo sexual, nesse contexto, sabe-se que o metabolismo na puberdade atua na produção de um estado de resistência fisiológica transitória à insulina (GIANNINI E CAPRIO, 2012), que parece ser resolvido pelo andrógeno (da mesma forma sulfato de desidroepiandrosterona e testosterona) e hormônios ginoídes (como o estrogênio) que atuam protegendo o metabolismo em pré-adolescentes durante o desenvolvimento (BJUNE, *et al.* 2022; CHYNOWETH, *et al.* 2020). No entanto, é importante ter em mente que o dimorfismo sexual observado no presente estudo ocorreu apenas nos pré-adolescentes com sobrepeso/obesidade, o que pode sugerir ser um efeito secundário da condição metabólica insalubre (excesso de peso corporal: sobrepeso/obesidade) e não apenas uma condição fisiológica associada ao crescimento. Aqui mostramos que meninas com sobrepeso/obesidade, em vez de meninos com sobrepeso/obesidade, são prejudicadas por esse efeito. Conforme relatado anteriormente, embora níveis mais altos de andrógenos exerçam efeitos metabólicos favoráveis em meninos saudáveis, eles induzem efeitos metabólicos adversos e afetam a distribuição de gordura em meninas saudáveis (CHYNOWETH, *et al.* 2020).

Considerando que a função reduzida do estrogênio em mulheres na menopausa e/ou alta ação da testosterona leva à resistência à insulina e condição de síndrome metabólica. Isso pode nos levar a perguntas como esta: a obesidade juvenil pode estar influenciando as meninas a diminuir a produção/secreção de estrogênio? Ou, por outro lado, a obesidade juvenil poderia estar influenciando as meninas a terem maior produção/secreção de hormônios precursores androgênicos? Nesse sentido, não ter dosado os hormônios sexuais envolvidos nos mecanismos da puberdade é uma das maiores limitações do nosso estudo.

No tocante aos achados relacionados à síndrome metabólica, apesar de observar a presença de todos os fatores de risco de forma isolada, não foi possível estabelecer o diagnóstico de SM. Um fator limitante, que pode dificultar o estabelecimento de relações com insultos sofridos na vida perinatal. Pode ser que a classificação da SM em pré-adolescentes é complexa. A Federação Internacional de Diabete (SBP, 2019), considera a medida da circunferência abdominal alterada como fator obrigatório para o diagnóstico, enquanto a OMS considera a presença da resistência à insulina (WEIHE; WEIHRAUCH-BLUHER, 2019). Existem poucos dados referentes à SM baseados em estudos populacionais para a idade pré-adolescentes no Brasil, no entanto, um estudo realizado com escolares obesos, registrou prevalência de 25,8% pelo critério NCEP ATP III e 5,2% pelo critério da OMS, a discrepância dos valores deixou evidente a dificuldade de diagnóstico da SM na população infantil (STRUFALDI; SILVA; PUCCINI, 2008).

Exceto o fato das meninas com sobrepeso e/ou obesas terem apresentado valores elevados de PAS, nossos resultados não mostraram haver, no presente estágio da vida, alterações cardiovasculares nos pré-adolescentes, no entanto, apesar de os estudos de Barker demonstrarem relação entre o baixo peso ao nascer e o risco de hipertensão e doença cardiovascular, bem como altos índices de risco cardiovascular, como o aumento do risco de aterosclerose (MARTYN; GALE; JESPERSEN; SHERRIFF, 1998) e da rigidez arterial, redução da complacência e espessamento da parede aórtica (MARTYN; BARKER; JESPERSEN; GREENWALD *et al.*, 1995; SKILTON; EVANS; GRIFFITHS; HARMER *et al.*, 2005), não foi possível estabelecer, através das análises realizadas em nosso trabalho, uma relação entre as alterações metabólicas presentes nos pré-adolescentes e o peso insuficiente ao nascer e/ou à obesidade materna.

6. CONCLUSÃO

A partir da análise dos dados, pode-se concluir que entre os pré-adolescentes avaliados, o quadro de disfunções metabólicas (obesidade central, hiperinsulinemia, resistência à insulina, menor capacidade funcional das células- β pancreáticas e aumento da PAS) é mais proeminente no sexo feminino. Além disso, também observamos haver uma associação entre a presença de obesidade materna durante a gestação e a presença de obesidade na pré-adolescência.

Considerando os cenários acima mencionados, é fundamental fomentar a realização de ações que trabalhem a educação em saúde em todos os ciclos de vida, mas com enfoque principal no pré-natal, infância e adolescência, momentos considerados como janela de programação metabólica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, A. P.; DAMASO, A. R.; DAL PAI, V. The effects of prenatal and postnatal malnutrition on the morphology, differentiation, and metabolism of skeletal striated muscle tissue in rats. **J Pediatr (Rio J)**, 84, n. 3, p. 264-271, May-Jun 2008.

ARCANJO, C. L.; PICCIRILLO, L. J.; MACHADO, I. V.; ANDRADE, C. R., Jr. *et al.* [Lipid profile and anthropometrical evaluation in type 1 diabetes]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 49, n. 6, p. 951-958, Dec 2005.

ASGHARI, G.; YUZHASHIAN, E.; WAGNER, C. L.; MAHDAVI, M. *et al.* The relation between circulating levels of vitamin D and parathyroid hormone in children and adolescents with overweight or obesity: Quest for a threshold. **PLoS One**, 14, n. 11, p. e0225717, 2019.

AYLWIN, C. F.; TORO, C. A.; SHIRTCLIFF, E.; LOMNICZI, A. Emerging Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying Pubertal Maturation in Adolescence. **J Res Adolesc**, 29, n. 1, p. 54-79, Mar 2019.

BABA, R. K.; VAZ, M. S. M. G.; COSTA, J. Correção de dados agrometeorológicos utilizando métodos estatísticos. **Rev Bras Meteorol**, 29, n. 1, p. 515-526, 2014.

BACKER, J. M.; MYERS, M. G., Jr.; SHOELSON, S. E.; CHIN, D. J. *et al.* Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **EMBO J**, 11, n. 9, p. 3469-3479, Sep 1992.

BARKER, D. J. Commentary: Developmental origins of raised serum cholesterol. **Int J Epidemiol**, 32, n. 5, p. 876-877, Oct 2003.

BARKER, D. J.; ERIKSSON, J. G.; FORSEN, T.; OSMOND, C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. **Int J Epidemiol**, 31, n. 6, p. 1235-1239, Dec 2002.

BARKER, D. J.; MARTYN, C. N.; OSMOND, C.; HALES, C. N. *et al.* Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. **BMJ**, 307, n. 6918, p. 1524-1527, Dec 11 1993.

BARKER, D. J.; OSMOND, C. Diet and coronary heart disease in England and Wales during and after the second world war. **J Epidemiol Community Health**, 40, n. 1, p. 37-44, Mar 1986.

BARKER, D. J.; OSMOND, C.; FORSEN, T. J.; KAJANTIE, E. *et al.* Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. **N Engl J Med**, 353, n. 17, p. 1802-1809, Oct 27 2005.

BENYSHEK, D. C. The developmental origins of obesity and related health disorders--prenatal and perinatal factors. **Coll Antropol**, 31, n. 1, p. 11-17, Mar 2007.

BERGMAN, R. N.; KIM, S. P.; CATALANO, K. J.; HSU, I. R. *et al.* Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. **Obesity (Silver Spring)**, 14 Suppl 1, p. 16S-19S, Feb 2006.

BERGMAN, R. N.; KIM, S. P.; HSU, I. R.; CATALANO, K. J. *et al.* Abdominal obesity: role

in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. **Am J Med**, 120, n. 2 Suppl 1, p. S3-8; discussion S29-32, Feb 2007.

BLAKEMORE, S. J.; BURNETT, S.; DAHL, R. E. The role of puberty in the developing adolescent brain. **Hum Brain Mapp**, 31, n. 6, p. 926-933, Jun 2010.

BONEY, C. M.; VERMA, A.; TUCKER, R.; VOHR, B. R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. **Pediatrics**, 115, n. 3, p. e290-296, Mar 2005.

BRETON, C. The hypothalamus-adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. **J Endocrinol**, 216, n. 2, p. R19-31, Feb 2013.

CASTRO, G.; MF, C. A.; WEISSMANN, L.; QUARESMA, P. G. *et al.* Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. **FEBS Open Bio**, 3, p. 443-449, 2013.

CHAVAGLIA CAVALET, L.; DOS SANTOS RIBEIRO, L. C.; ROSA, G. B.; SOUSA, K. K. *et al.* Long-term effects of early overfeeding and food restriction during puberty on cardiac remodeling in adult rats. **J Dev Orig Health Dis**, 11, n. 5, p. 492-498, Oct 2020.

CHIARI, A. P. G.; FERREIRA, R. C.; AKERMAN, M.; AMARAL, J. *et al.* [Inter-sector network in Brazil's School Health Program: subjects, perceptions, and practices]. **Cad Saude Publica**, 34, n. 5, p. e00104217, May 10 2018.

CHOUDHURY, S. Culturing the adolescent brain: what can neuroscience learn from anthropology? **Soc Cogn Affect Neurosci**, 5, n. 2-3, p. 159-167, Jun 2010.

CHRISTOFORIDIS, A.; MANIADAKI, I.; STANHOPE, R. Growth hormone / insulin-like growth factor-1 axis during puberty. **Pediatr Endocrinol Rev**, 3, n. 1, p. 5-10, Sep 2005.

COOPER, C. David Barker (1938-2013). **Nature**, 502, n. 7471, p. 304, Oct 17 2013.

CORDIDO, F.; PEINO, R.; PENALVA, A.; ALVAREZ, C. V. *et al.* Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. **J Clin Endocrinol Metab**, 81, n. 3, p. 914-918, Mar 1996.

CUSI, K.; MAEZONO, K.; OSMAN, A.; PENDERGRASS, M. *et al.* Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. **J Clin Invest**, 105, n. 3, p. 311-320, Feb 2000.

DASU, M. R.; JIALAL, I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 300, n. 1, p. E145-154, Jan 2011.

DE ALMEIDA, M. M. S.; GUIMARAES, R. A.; JARDIM, P.; SOUSA, A. L. L. *et al.* Association between arterial hypertension and nutritional status in adolescents from Goiania, Goias, Brazil. **PLoS One**, 12, n. 12, p. e0188782, 2017.

DE ALVARO, C.; TERUEL, T.; HERNANDEZ, R.; LORENZO, M. Tumor necrosis factor

alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. **J Biol Chem**, 279, n. 17, p. 17070-17078, Apr 23 2004.

DE OLIVEIRA, J. C.; GOMES, R. M.; MIRANDA, R. A.; BARELLA, L. F. *et al.* Protein Restriction During the Last Third of Pregnancy Malprograms the Neuroendocrine Axes to Induce Metabolic Syndrome in Adult Male Rat Offspring. **Endocrinology**, 157, n. 5, p. 1799-1812, May 2016.

DE OLIVEIRA, J. C.; LISBOA, P. C.; DE MOURA, E. G.; BARELLA, L. F. *et al.* Poor pubertal protein nutrition disturbs glucose-induced insulin secretion process in pancreatic islets and programs rats in adulthood to increase fat accumulation. **J Endocrinol**, 216, n. 2, p. 195-206, 2013.

DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, 444, n. 7121, p. 881-887, Dec 14 2006.

DORN, L. D. Measuring puberty. **J Adolesc Health**, 39, n. 5, p. 625-626, Nov 2006.

DYER, A. R.; PERSKY, V.; STAMLER, J.; PAUL, O. *et al.* Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. **Am J Epidemiol**, 112, n. 6, p. 736-749, Dec 1980.

ENES, C. C.; SILVA, J. R. [Association between excess weight and serum lipid alterations in adolescents]. **Cien Saude Colet**, 23, n. 12, p. 4055-4063, Dec 2018.

ERIKSSON, J.; FRANSSILA-KALLUNKI, A.; EKSTRAND, A.; SALORANTA, C. *et al.* Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med**, 321, n. 6, p. 337-343, Aug 10 1989.

FAGUNDES, A. T.; MOURA, E. G.; PASSOS, M. C.; SANTOS-SILVA, A. P. *et al.* Temporal evaluation of body composition, glucose homeostasis and lipid profile of male rats programmed by maternal protein restriction during lactation. **Horm Metab Res**, 41, n. 12, p. 866-873, Dec 2009.

FASSIO, A.; IDOLAZZI, L.; ROSSINI, M.; GATTI, D. *et al.* The obesity paradox and osteoporosis. **Eat Weight Disord**, 23, n. 3, p. 293-302, Jun 2018.

FERNANDEZ-VELEDO, S.; VILA-BEDMAR, R.; NIETO-VAZQUEZ, I.; LORENZO, M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor-alpha induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: reversal by liver X receptor agonists. **J Clin Endocrinol Metab**, 94, n. 9, p. 3583-3593, Sep 2009.

FERRARI, F.; BOCK, P. M.; MOTTA, M. T.; HELAL, L. Biochemical and Molecular Mechanisms of Glucose Uptake Stimulated by Physical Exercise in Insulin Resistance State: Role of Inflammation. **Arq Bras Cardiol**, 113, n. 6, p. 1139-1148, Dec 2019.

FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalence of obesity and associated factors in the Brazilian population: a study of data from the 2013 National Health Survey. **Rev Bras Epidemiol**, 22, p. e190024, Apr 1 2019.

GAO, Z.; ZHANG, X.; ZUBERI, A.; HWANG, D. *et al.* Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. **Mol Endocrinol**, 18, n. 8, p. 2024-2034, Aug 2004.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; COOPER, C.; THORNBURG, K. L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. **N Engl J Med**, 359, n. 1, p. 61-73, Jul 3 2008.

GOODYEAR, L. J.; GIORGINO, F.; SHERMAN, L. A.; CAREY, J. *et al.* Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. **J Clin Invest**, 95, n. 5, p. 2195-2204, May 1995.

GOYAL, R.; FAIZY, A. F.; SIDDIQUI, S. S.; SINGHAI, M. Evaluation of TNF-alpha and IL-6 Levels in Obese and Non-obese Diabetics: Pre- and Postinsulin Effects. **N Am J Med Sci**, 4, n. 4, p. 180-184, Apr 2012.

GRUNDY, S. M.; BREWER, H. B., Jr.; CLEEMAN, J. I.; SMITH, S. C., Jr. *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, 109, n. 3, p. 433-438, Jan 27 2004.

GU, C.; YE, M.; WANG, X.; YANG, M. *et al.* Nurse researchers' perspectives on research ethics in China. **Nurs Ethics**, 26, n. 3, p. 798-808, May 2019.

HEIJMANS, B. T.; TOBI, E. W.; STEIN, A. D.; PUTTER, H. *et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 105, n. 44, p. 17046-17049, Nov 4 2008.

HESLEHURST, N.; VIEIRA, R.; AKHTER, Z.; BAILEY, H. *et al.* The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Med**, 16, n. 6, p. e1002817, Jun 2019.

IKLE, J. M.; GLOYN, A. L. 100 YEARS OF INSULIN: A brief history of diabetes genetics: insights for pancreatic beta-cell development and function. **J Endocrinol**, 250, n. 3, p. R23-R35, Jul 22 2021.

IRANMANESH, A.; LIZARRALDE, G.; VELDHUIS, J. D. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. **J Clin Endocrinol Metab**, 73, n. 5, p. 1081-1088, Nov 1991.

JURKOVICOVA, J.; HIROSOVA, K.; VONDROVA, D.; SAMOHYL, M. *et al.* The Prevalence of Insulin Resistance and the Associated Risk Factors in a Sample of 14-18-Year-Old Slovak Adolescents. **Int J Environ Res Public Health**, 18, n. 3, Jan 21 2021.

KAESTNER, T. L.; SANTOS, J. A. D.; PAZIN, D. C.; BAENA, C. P. *et al.* Prevalence of Combined Lipid Abnormalities in Brazilian Adolescents and Its Association with Nutritional Status: Data from the Erica Study. **Glob Heart**, 15, n. 1, p. 23, Mar 18 2020.

KALLIO, H.; PIETILA, A. M.; JOHNSON, M.; KANGASNIEMI, M. Systematic methodological review: developing a framework for a qualitative semi-structured interview guide. **J Adv Nurs**, 72, n. 12, p. 2954-2965, Dec 2016.

KAVEY, R. E. Combined dyslipidemia in childhood. **J Clin Lipidol**, 9, n. 5 Suppl, p. S41-56, Sep-Oct 2015.

KESMODEL, U. S. Cross-sectional studies - what are they good for? **Acta Obstet Gynecol Scand**, 97, n. 4, p. 388-393, Apr 2018.

KIM, Y. B.; NIKOULINA, S. E.; CIARALDI, T. P.; HENRY, R. R. *et al.* Normal insulin-dependent activation of Akt/protein kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3-kinase, in muscle in type 2 diabetes. **J Clin Invest**, 104, n. 6, p. 733-741, Sep 1999.

KIT, B. K.; KUKLINA, E.; CARROLL, M. D.; OSTCHEGA, Y. *et al.* Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. **JAMA Pediatr**, 169, n. 3, p. 272-279, Mar 2015.

KROMEYER-HAUSCHILD, K.; DORTSCHY, R.; STOLZENBERG, H.; NEUHAUSER, H. *et al.* Nationally representative waist circumference percentiles in German adolescents aged 11.0-18.0 years. **Int J Pediatr Obes**, 6, n. 2-2, p. e129-137, Jun 2011.

KUMARI, R.; KUMAR, S.; KANT, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. **Diabetes Metab Syndr**, 13, n. 4, p. 2409-2417, Jul-Aug 2019.

LEE, S. H.; PARK, S. Y.; CHOI, C. S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. **Diabetes Metab J**, 46, n. 1, p. 15-37, Jan 2022.

LI, J.; REN, L.; CHANG, C.; LUO, L. Triglyceride-Glukose Index Predicts Adverse Events in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Cohort Studies. **Horm Metab Res**, 53, n. 9, p. 594-601, Sep 2021.

LIMA, S. C.; ARRAIS, R. F.; SALES, C. H.; ALMEIDA, M. G. *et al.* Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. **Biol Trace Elem Res**, 114, n. 1-3, p. 19-29, Winter 2006.

MACEDO, D. B.; CUKIER, P.; MENDONCA, B. B.; LATRONICO, A. C. *et al.* [Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 58, n. 2, p. 108-117, Mar 2014.

MANNINO, A.; SARAPIS, K.; MOSCHONIS, G. The Effect of Maternal Overweight and Obesity Pre-Pregnancy and During Childhood in the Development of Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. **Nutrients**, 14, n. 23, Dec 2 2022.

MARTINS, I. P.; DE OLIVEIRA, J. C.; PAVANELLO, A.; MATIUSSO, C. C. I. *et al.* Protein-restriction diet during the suckling phase programs rat metabolism against obesity and insulin resistance exacerbation induced by a high-fat diet in adulthood. **J Nutr Biochem**, 57, p. 153-161, Jul 2018.

MARTYN, C. N.; BARKER, D. J.; JESPERSEN, S.; GREENWALD, S. *et al.* Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. **Br Heart J**, 73, n. 2, p. 116-121, Feb 1995.

MARTYN, C. N.; GALE, C. R.; JESPERSEN, S.; SHERRIFF, S. B. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. **Lancet**, 352, n. 9123, p. 173-178, Jul 18 1998.

MASOCHA, V.; MONYEKI, M. A.; CZYZ, S. H. Longitudinal relationships between changes in body composition and changes in selected metabolic risk factors (abdominal obesity and blood pressure) among South African adolescents. **PeerJ**, 8, p. e9331, 2020.

MCINNES, K. J.; SMITH, L. B.; HUNGER, N. I.; SAUNDERS, P. T. *et al.* Deletion of the androgen receptor in adipose tissue in male mice elevates retinol binding protein 4 and reveals independent effects on visceral fat mass and on glucose homeostasis. **Diabetes**, 61, n. 5, p. 1072-1081, May 2012.

MIRANDA, R. A.; AGOSTINHO, A. R.; TREVENZOLI, I. H.; BARELLA, L. F. *et al.* Insulin Oversecretion in MSG-Obese Rats is Related to Alterations in Cholinergic Muscarinic Receptor Subtypes in Pancreatic Islets. **Cell Physiol Biochem**, 33, n. 4, p. 1075-1086, Apr 9 2014.

MOHD-RADZMAN, N. H.; ISMAIL, W. I.; ADAM, Z.; JAAPAR, S. S. *et al.* Potential Roles of Stevia rebaudiana Bertoni in Abrogating Insulin Resistance and Diabetes: A Review. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2013, p. 718049, 2013.

MORAIS, P. R.; SOUSA, A. L.; JARDIM TDE, S.; NASCENTE, F. M. *et al.* Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. **Arq Bras Cardiol**, 106, n. 4, p. 319-326, Apr 2016.

NDAGIRE, C. T.; MUYONGA, J. H.; ODUR, B.; NAKIMBUGWE, D. Prediction equations for body composition of children and adolescents aged 8-19 years in Uganda using deuterium dilution as the reference technique. **Clin Nutr ESPEN**, 28, p. 103-109, Dec 2018.

NEWSOME, C. A.; SHIELL, A. W.; FALL, C. H.; PHILLIPS, D. I. *et al.* Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. **Diabet Med**, 20, n. 5, p. 339-348, May 2003.

NILSSON, P. M.; TUOMILEHTO, J.; RYDEN, L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? **Eur J Prev Cardiol**, 26, n. 2_suppl, p. 33-46, Dec 2019.

NUYT, A. M.; SZYF, M. Developmental programming through epigenetic changes. **Circ Res**, 100, n. 4, p. 452-455, Mar 2 2007.

PEIPERT, J. F.; GIFFORD, D. S.; BOARDMAN, L. A. Research design and methods of quantitative synthesis of medical evidence. **Obstet Gynecol**, 90, n. 3, p. 473-478, Sep 1997.

PERRY, R. J.; FARQUHARSON, C.; AHMED, S. F. The role of sex steroids in controlling pubertal growth. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 68, n. 1, p. 4-15, Jan 2008.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiol Rev**, 98, n. 4, p. 2133-2223, Oct 1 2018.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, 37, n. 12, p. 1595-1607, Dec 1988.

ROCHA, N. P.; MILAGRES, L. C.; FILGUEIRAS, M. S.; SUHETT, L. G. *et al.* Association of Dietary Patterns with Excess Weight and Body Adiposity in Brazilian Children: The Pase-Brasil Study. **Arq Bras Cardiol**, 113, n. 1, p. 52-59, Jul 10 2019.

SAAD, F.; YASSIN, A.; DOROS, G.; HAIDER, A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. **Int J Obes (Lond)**, 40, n. 1, p. 162-170, Jan 2016.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, 414, n. 6865, p. 799-806, Dec 13 2001.

SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, 43, n. 1, p. 1-23, Mar 2014.

SHERLING, D. H.; PERUMAREDDI, P.; HENNEKENS, C. H. Metabolic Syndrome. **J Cardiovasc Pharmacol Ther**, 22, n. 4, p. 365-367, Jul 2017.

SILVEIRA, J. A.; COLUGNATI, F. A.; COCETTI, M.; TADDEI, J. A. Secular trends and factors associated with overweight among Brazilian preschool children: PNSN-1989, PNDS-1996, and 2006/07. **J Pediatr (Rio J)**, 90, n. 3, p. 258-266, May-Jun 2014.

SIMPSON, K. A.; MARTIN, N. M.; BLOOM, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 53, n. 2, p. 120-128, Mar 2009.

SISK, C. L.; ZEHR, J. L. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. **Front Neuroendocrinol**, 26, n. 3-4, p. 163-174, Oct-Dec 2005.

SKILTON, M. R.; EVANS, N.; GRIFFITHS, K. A.; HARMER, J. A. *et al.* Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. **Lancet**, 365, n. 9469, p. 1484-1486, Apr 23-29 2005.

SOUSA, M.; BRAS-SILVA, C.; LEITE-MOREIRA, A. [The role of leptin in the regulation of energy balance]. **Acta Med Port**, 22, n. 3, p. 291-298, May-Jun 2009.

SOUZA, A. F. P.; MIRANDA, R. A.; ANDRADE, C. B. V.; WOYAMES, J. *et al.* Perinatal exposure to isocaloric diet with moderate-fat promotes pancreatic islets insulin hypersecretion and susceptibility to islets exhaustion in response to fructose intake in adult male rat offspring. **Life Sci**, 307, p. 120873, Oct 15 2022.

SPEAR, L. P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. **Neurosci Biobehav Rev**, 24, n. 4, p. 417-463, Jun 2000.

STRUFALDI, M. W.; SILVA, E. M.; PUCCINI, R. F. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. **Diab Vasc Dis Res**, 5, n. 4, p. 291-297, Nov 2008.

SUCHOMLINOV, A.; TUTKUVIENE, J. The relationship between birth weight, adiposity

rebound and overweight at the age of 17 years (results of the Lithuanian longitudinal growth study, 1990 - 2008). **Anthropol Anz**, 71, n. 4, p. 329-346, 2014.

SZE, Y.; BRUNTON, P. J. Neurosteroids and early-life programming: An updated perspective. **Curr Opin Endocr Metab Res**, 25, p. 100367, Aug 2022.

VAAG, A.; LUND, S. S. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. **Eur J Endocrinol**, 166, n. 2, p. 159-170, Feb 2012.

VALAIYAPATHI, B.; GOWER, B.; ASHRAF, A. P. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. **Curr Diabetes Rev**, 16, n. 3, p. 220-229, 2020.

VELDHUIS, J. D.; IRANMANESH, A.; HO, K. K.; WATERS, M. J. *et al.* Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserved the hyposomatotropism of obesity in man. **J Clin Endocrinol Metab**, 72, n. 1, p. 51-59, Jan 1991.

VIAU, V. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. **J Neuroendocrinol**, 14, n. 6, p. 506-513, Jun 2002.

WAGNER, M. B. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. **Jornal de pediatria**, 74, 247-251, 1998.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, 27, n. 6, p. 1487-1495, Jun 2004.

WANG, T.; LU, J.; SHI, L.; CHEN, G. *et al.* Association of insulin resistance and beta-cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol**, 8, n. 2, p. 115-124, Feb 2020.

WANG, X.; JI, X. Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. **Chest**, 158, n. 1S, p. S12-S20, Jul 2020.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. **Am J Clin Nutr**, 75, n. 6, p. 971-977, Jun 2002.

WEIHE, P.; WEIHRAUCH-BLUHER, S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. **Curr Obes Rep**, 8, n. 4, p. 472-479, Dec 2019.

WHITE, M. F. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol Cell Biochem**, 182, n. 1-2, p. 3-11, May 1998.

WITTCOPP, C.; CONROY, R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Pediatr Rev**, 37, n. 5, p. 193-202, May 2016.

WOOD, C. L.; LANE, L. C.; CHEETHAM, T. Puberty: Normal physiology (brief overview). **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 33, n. 3, p. 101265, Jun 2019.

ZHAO, J.; BENAKANAKERE, M. R.; HOSUR, K. B.; GALICIA, J. C. *et al.* Mammalian target of rapamycin (mTOR) regulates TLR3 induced cytokines in human oral keratinocytes. **Mol Immunol**, 48, n. 1-3, p. 294-304, Nov-Dec 2010.

8. ARTIGO

Insulin resistance sexual dimorphism in obese pre-adolescents: a high risk for youth metabolic syndrome onset in girls

Dayane Aparecida de Souza¹, Joice Lilian Porfirio de Souza¹, Mara Rubia Alcino de Souza Montilha¹, Marcos Aurélio Barbosa de Oliveira², Júlio Cezar de Oliveira¹

¹Research Group on Perinatal Programming of Metabolic Diseases: DOHaD paradigm, Laboratory of Metabolic and Cardiovascular Diseases, ²Health Education and Research Center (NUPADS), Institute of Health Sciences, Federal University of Mato Grosso, University *Campus* of Sinop, Sinop, MT, Brazil.

Correspondence to: Professor Júlio Cezar de Oliveira, PhD, Research Group on Perinatal Programming of Metabolic Diseases: DOHaD paradigm, Laboratory of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Health Education and Research Center (NUPADS), room 03, Institute of Health Sciences, Federal University of Mato Grosso, University *Campus* of Sinop, Sinop, MT, Brazil, Alexandre Ferronato Avenue 1200, 78557-267, Sinop, MT, Brazil.

Phone: + 55 (66) 9 8142-7316

E-mail address: julio.oliveira1@ufmt.br

Running head: Youth abdominal obesity association to insulin resistance

Word count: 2,981

Abstract

Insulin resistance has been implicated in the accelerated growth metabolic syndrome. When in childhood, it has been a worldwide matter of concern. We aimed to evaluate metabolic profile in overweight and/or obese pre-adolescents assessing the association of insulinemia and abdominal fat distribution with youth metabolic syndrome risks, in both sexes. Study was carried out with pre-adolescents aged 10 to 14 years, enrolled in agreed public schools in the city of Sinop, MT, Brazil. After applying the inclusion and exclusion criteria, as well as consent and acceptance, 79 subjects remaining for the study. According to body mass index (BMI) and gender, pre-adolescents were assessed and compared as eutrophic boys (Eutr-B), eutrophic girls (Eutr-G), overweight/obese boys (Obes-B) and overweight/obese girls (Obes-G). Overnight fasting subjects underwent anthropometric and cardiovascular measurement and blood collection for biochemical analysis. Both Obes-B and Obes-G showed higher waist and hip circumference than eutrophic counterparts ($p < 0.01$), with girls showing more prominent stronger correlation between waist circumference and BMI ($r = 0.903$). Even did not showing dyslipidemia or glucose dyshomeostasis Obes-G displayed higher insulinemia ($\sim 214\%$, $p < 0.01$), HOMA-IR ($\sim 170\%$, $p < 0.05$), HOMA- β ($\sim 190\%$, $p < 0.01$), as well as elevated systolic blood pressure ($\sim 11\%$, $p < 0.05$) than eutrophic pre-adolescents and Obes-B. In addition, Obes-G presented strongest correlated between insulinemia and body weight and abdominal fat distribution than Obes-B. In conclusion, pre-adolescent overweight/obese girls were insulin resistant and hyperinsulinemic, which was positively correlated with abdominal obesity, as well as it can turn overweight/obese girls into the risk of youth metabolic syndrome and long-term pancreatic β -cells failure.

Keywords: Childhood obesity, puberty, hip circumference, waist circumference

Introduction

Characterized by multifactorial causes that leads individuals to excessive body fat accumulation due to excessive food intake or unhealthy lifestyle, obesity is a worldwide metabolic disorder that grows in accelerated scale and is a pivotal risky factor for many other metabolic diseases such as type 2 diabetes *mellitus* (T2DM) and cardiovascular diseases. The prevalence of obesity into the childhood and adolescence has reached dramatic proportions and remains one of the most challenging health problems in the western civilization around the world (Chooi, et al. 2019; Engin 2017).

Into the paradigm of developmental origins of health and disease (DOHaD), among the critical stages of life development that programs metabolism to unhealth status due to physiological stressful insults (Barker, et al. 2002; Barker, et al. 1993; Smith, et al. 2020), adolescence is one of the pivotal programming windows that deserves attention in the field (Cymerblit-Sabba, et al. 2015).

In this regard, clinical evidences have shown that nnutrition influences development throughout infancy, childhood, and adolescence (Lifshitz, et al. 1993), where exposure of nutritional stress in childhood and adolescence, followed by later availability of diet high in calories, induces high cholesterolemia and later mortality rates due to arteriosclerotic heart disease in a Norwegian cohort (Forsdahl 1977, 1978). In those couple of study, a positive correlation was shown to be present between the cholesterol values among men and women aged 35-49 years and the infant mortality rate previously present in the municipalities for the same Norwegian cohort. In addition, experimental evidence had strengthened the view of adolescence as a pivotal programming window, in which stressful insults, due to scarcity of calorie in diet, likewise diet-protein restriction (de Oliveira, et al. 2013; de Oliveira, et al. 2018), or abundance of calorie consumption, as such due to high-fat diet intake (Ibanez, et al. 2017) during puberty, program metabolic impairment (obesity, glucose intolerance, insulin resistance, pancreatic failure and impaired cardiovascular function) as long term-consequence in rats.

Giv that, the childhood and adolescence are pivotal stages for the brain maturation and neuroendocrine signaling establishment (Blakemore, et al. 2010), as well as hormonal changes related to puberty are one of the important factors influencing the youth onset of T2DM (Goran and Gower 2001), the goal of the present study was to evaluate metabolic profile (glucose-insulin homeostasis and lipid profile) in pre-adolescents, comparing it in boys and girls in both of metabolic status (eutrophic *versus* overweight or obese). In addition, we aimed to assess the

association of the metabolic syndrome risks with body mass index (BMI) in both sex of pre-adolescents.

Material and methods

Research design and subjects

It is a transversal study performed with pre-adolescents aged 10 to 14-years old as the study subjects. All the protocols were approved by Etic Committee with Human Study from the Federal University of Mato Grosso (UFMT), protocol number 57934722.1.0000.8097, and the parents provided informed consent before starting data collection.

As inclusion, pre-adolescents enrolled in the public schools of the municipality of Sinop, MT, Brazil were recruited by approach and invitation through talk about metabolic syndrome given by the researcher team in the schools. No pre-adolescents were taking medications known to influence body composition and/or glucose homeostasis (e.g., ritalin, growth hormone, metformin), diagnosed with syndromes or diseases known to affect body composition and/or glucose homeostasis (e.g., Cushing syndrome, Down syndrome, type 1 diabetes), or diagnosed with any major illness since birth (Fig. 1).

A term of free and informed assent was applied, and consent requested from parents or legal guardians of subjects enrolled in the study.

The study was carried out in partnership with the program that promotes health at school (*Programa de Saúde na Escola, PSE*), in public schools in the municipality of Sinop, MT, Brazil. The PSE is part of the intersectoral health and education policy installed in Brazil since 2007 by Federal Government through the Decree number 6,286, of December 5, 2007, which intends to promote health and comprehensive education for children, adolescents, young people and adults in Brazilian public education (Chiari, et al. 2018).

To calculate ideal number of subjects to compound the study, a mathematical formula considering the total number of students aged 10 to 14 years-old enrolled in the agreed schools (5,234) multiplied by the sample error not exceeding 5% (262) and divided by the value of the total number of students added to the sample error 5 % (262), ($n = 5,234 \times 262 / 5,496$, so $n = 250$), therefore, the ideal sample should have 250 students (Wang and Ji 2020).

Data collection

Anthropometric variables (body weight, height, waist circumference, hip circumference and waist-to-hip ratio), as well as clinical parameters (systolic and diastolic blood pressure and heart rate). After that, in fast condition, subjects had 10mL of blood removal, which was performed by Municipal Clinical Laboratory (LAMAC) team. Blood was centrifugated and plasma used to biochemical analysis.

Anthropometric analysis

To determine height, a tape measure with a 0.1 cm scale was used, positioned on the wall. The body mass was weighted in a portable digital scale with a resolution of 100 g (G-Tech). The subject was barefoot and wearing the school uniform.

The BMI was calculated by the formula: $[BMI = (\text{body mass}_{(kg)})/(\text{height}_{(m)})^2]$ (Ndagire, et al. 2018) that was used to the nutritional status classification, according to BMI percentiles, using the following cutoff points: underweight (BMI <5th percentile), Eutrophic (BMI >5th percentile and BMI <85th percentile), overweight (BMI >85th percentile and <95th percentile) and obese (BMI >95th percentile) (de Almeida, et al. 2017). Waist circumference was measured at the midpoint between the last costal arch and the iliac crest, using a non-elastic anthropometric tape with a 0.1 cm scale. (Ndagire et al. 2018).

Biochemical analysis

Blood sample (8 mL) was collected and divided into two tubes (Vacuplast®), one with a clot activator that received 6 mL, was used for lipid profile and insulin analysis. The other containing sodium fluoride received 2 mL, which was used for later quantification of fasting blood glucose.

The measurement of glucose-insulin homeostasis by fasting triglycerides, glucose and insulin levels indices (TyG, HOMA-IR and HOMA- β) we used calculation by using the following mathematical formulas: the TyG index = $\text{Ln}[(\text{Triglyceridemia}_{(mg/dL)}) \times (\text{Glycemia}_{(mg/dL)})/2]$, TyG values over than 4.42 were considered altered (Li, et al. 2021); the HOMA-IR = $[(\text{Glycemia}_{(mmol/L)}) \times \text{Insulinemia}_{(UI/mL)}]/22.5$, being considered altered, HOHA-IR values from 3.16 (Wallace, et al. 2004) and the HOMA- β = $[(20 \times \text{Insulinemia}_{(UI/mL)})/(\text{Glycemia}_{(mmol/L)} - 3.5)]$, being considered altered, HOMA- β values from 187 (Wallace et al. 2004).

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using the GraphPad Prism Software, version 8 (GraphPad Prism 8 for Windows, San Diego, CA, USA), considering a significance level of 5% for the study.

To assess Gaussian distribution data were submitted to the Shapiro-Wilk test. Since the variable hip circumference, heart rate, birth weight, Castelli index II, fasting glucose, LDL and HDL cholesterol showed normal distribution, they were submitted to the one-way analysis of variance (one-way ANOVA) with Tukey's post-test, while variables that did not assume

normal distribution were submitted to non-parametric analysis with the Kruskal-Wallis' test and Dunn's post-test.

Data with Gaussian distribution are presented as mean \pm standard deviation (SD), while the variables that did not present normality are presented as median with 1st and 3rd quartiles.

The Spearman statistical correlations were performed to verify associations between abdominal fat distribution with BMI and insulin levels.

Results

Characterization of adolescents and anthropometric profile

Data from 79 pre-adolescents were used in this analysis, all of them accepted and completed the study. The subjects were split by sex (65.82% female and 34.18% male) and by BMI (53.16% eutrophic and 46.84% overweight/obese, BMI higher than 25 kg/m²). Among of the subjects, 13.93% were Eutr-B, 39.24% were Eutr-G, 20.25% were Obes-B and 26.58% were Obes-G.

Regarding the body weight of the pre-adolescents at birth, there was no statistical difference among them ($p > 0.05$, Fig. 2A).

At the stage of pre-adolescence, the body weight of Eutr-B *versus* Eutr-G, as well as Obes-B *versus* Obes-G did not differ. In turn, in relation to eutrophic pre-adolescents, both Obes-B and Obes-G displayed increased body weight (Fig. 2B). Although the Obes-B had body weight 26.04% higher than Eutr-B it did not differ between them, by other hand Obes-B was 22.15% heavier than Eutr-G ($p < 0.05$), and compared to Eutr-G the body weight of Obes-G was 62.15% higher ($p < 0.001$), without statistical correlation between birthweight and body weight at pre-adolescence age ($r = -0.079$, $p = 0.508$).

The abdominal circumference of pre-adolescents was not different between sex, Eutr-B *versus* Eutr-G and Obes-B *versus* Obes-G ($p > 0.05$, Fig. 2C). In relation to Eutr-B, the abdominal circumference of Obes-B was increased by 22.58% ($p < 0.01$), while in Eutr-G it was increased by 34.46% ($p < 0.001$).

Regarding the hip circumference of pre-adolescents, it did not differ between Eutr-B *versus* Eutr-G ($p > 0.05$, Fig. 2D), but was 10.54% high in Obes-G when compared to Obes-B ($p < 0.01$, Fig. 2D). In addition, while Obes-B displayed hip circumference increased by 11.15% when compared to Eutr-B ($p < 0.05$, Fig. 2D), it was increased by 21.31% in Obes-G in relation to Eutr-G ($p < 0.001$, Fig. 2D).

The Spearman's statistical correlation of BMI with abdominal circumference and hip circumference in pre-adolescents was stronger in both of sexes. However, a positive strong correlation between BMI *versus* abdominal circumference was stronger in girls ($r = 0.903$) than it was in boys ($r = 0.850$; $p < 0.001$, Fig. 3A). In this regard, a positive strong correlation between BMI *versus* hip circumference was also observe in both boys ($r = 0.865$; $p < 0.001$, Fig. 3B) and girls ($r = 0.858$; $p < 0.001$, Fig. 3B), even though it was similar.

Biochemical analysis: lipid profile and glucose-insulin homeostasis

The lipid profile (total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides) did not differ between groups and sexes ($p > 0.05$, Fig. 4). Although Obes-G displayed VLDL cholesterol 35.59% higher

than Obes-B ($p < 0.05$, Fig. 4C), and the TyG index increased by 3.45%, in relation to Eutr-G, and by 4.10%, in relation to Obes-B ($p < 0.05$, Fig. 4F).

While glycemia was not statistically different among groups ($p > 0.05$, Fig. 5), the values of insulinemia, HOMA-IR and HOMA- β were increased in Obes-G in comparison to other groups. Given that, Obes-G displayed insulinemia 3-times and HOMA-IR 2.4-times higher than Eutr-B ($p < 0.01$, Fig. 5B and 5C). In addition, the HOMA- β of Obes-G was increased by 3-times in relation to Eutr-B ($p < 0.001$), and by 2.3-times in relation to Eutr-G and by 2-times in relation to Obes-B ($p < 0.05$, Fig. 5D).

The Spearman's correlation of body weight with insulinemia was weak in pre-adolescent boys ($r = 0.230$, $p > 0.05$, Fig. 6A), while it was moderately strong in girls ($r = 0.645$, $p < 0.001$, Fig. 6A). On the other hand, while Spearman's correlation was not observed between waist circumference *versus* insulinemia in boys ($r = 0.291$, $p > 0.05$, Fig. 6B) it was found to be slightly in girls ($r = 0.496$, $p < 0.001$, Fig. 6B). Likewise, Spearman's correlation between hip circumference *versus* insulinemia in boys was not found ($r = 0.378$; $p > 0.05$, Fig. 6C) but in girls it was moderate ($r = 0.564$; $p < 0.001$, Fig. 6C).

Cardiovascular parameters

Systolic pressure of Eutr-B *versus* Eutr-G was not statistically different, as well as in Obes-B *versus* Eutr-B it did not differ ($p > 0.05$, Fig. 7A). On the other hand, the systolic pressure of the Obes-G was increased by 10% in relation to Eutr-B and Eutr-G and by 15.79% when compared to Obes-B ($p < 0.05$, Fig. 7A).

The values of diastolic pressure and heart frequency, as well as Castelli index I and II did not differ among groups ($p > 0.05$, Fig. 7B-F).

Discussion

In the present study we show a sex-dependent alteration in glucose-insulin homeostasis in the overweight/obese pre-adolescents, which can be seen as indication that young girls with excess of body weight are more prone to youth metabolic syndrome onset. Since the adolescence has been put out as one of critical periods of development, metabolic changes in this phase can turn youngsters into neuroendocrine vulnerability due to changes in the signaling pathways and/or into altered pattern-expression of the metabolic regulation-involved gene, likewise it has been shown to happen in perinatal life due to stressful insults (Barker and Osmond 1986; Gluckman, et al. 2008; Heijmans, et al. 2008; Nuyt and Szyf 2007; Sze and Brunton 2022).

Herein, we show that pre-adolescents, regardless of gender, displays a strong correlation between BMI and the markers for central obesity (increased waist and hip circumferences), which even independent of overall adiposity, is well-established predictor of adverse metabolic outcomes, in which insulin resistance is one of the major (Bergman, et al. 2006; Bergman, et al. 2007; Despres and Lemieux 2006; Shungin, et al. 2015). Into this field, our findings corroborate studies carried out with German (Kromeyer-Hauschild, et al. 2011) and South African (Masocha, et al. 2020) adolescents aged 11-18 on highlighting youth abdominal obesity as high-risk factor to develop adverse cardiometabolic outcomes in adulthood ((WANG; MONTEIRO; POPKIN, 2002)). In addition, girls, in the present study, showed a strongest correlation between central obesity and BMI than boys.

In our study, we did not find dyslipidemia among pre-adolescents, however the TyG index, that consider blood triglycerides as clinical marker to predict insulin resistance, was increased in girls, with body weight excess, but not in boys. Corroborating this find, even though normoglycemia had been observed among pre-adolescents, insulinemia, HOMA-IR and HOMA- β were higher in girls, with body weight excess (overweight and/or obesity), but it was not observed in the overweight and/or obesity boys. About the sexual dimorphism regarding reduced peripheral insulin sensitivity, it is known that metabolism in the puberty works on outputting a status of physiological transient insulin resistance (Giannini and Caprio 2012), which seems to be addressed by the androgen (likewise dehydroepiandrosterone sulphate and testosterone) and gynoid (such as estrogen) hormones that acts by protect metabolism in pre-adolescents during development (Bjune, et al. 2022; Chynoweth, et al. 2020). However, it is important to have in mind that the sexual dimorphism observed in the present study happened only into the overweight/obese pre-adolescents, which can suggest being a

secondary effect of the unhealthy metabolic condition (excess of body weight: overweight/obesity) and not only a physiological condition associated to growth. Herein we show that overweight/obese girls, instead of overweight/obese boys, are disadvantaged by this effect. As previously reported, while higher androgen levels exert favorable metabolic effects in healthy boys, it induces adverse metabolic effects and affects fat distribution in healthy girls (Chynoweth et al. 2020).

Given that, pre-adolescents overweight/obese girls, but not boys, displayed insulin resistance associated with moderate but positive correlation between insulin levels and abdominal obesity (waist- and hip-circumference), and known that reduced function of estrogen in women at menopause and/or high testosterone action leads to insulin resistance and metabolic syndrome condition (Bjune et al. 2022). It can lead us to questions like that: could be youth obesity influencing girls to lower production/secretion of estrogen? or, on the other hand, could be youth obesity influencing girls to have higher production/secretion of androgen precursor hormones? In this regard, do not have measured sexual hormones involved in the mechanisms of puberty is one of the major limitations in our study.

Yet, the magnitude of insulin resistance observed in the overweight/obese pre-adolescents, in our study, is like those demonstrated by other studies with Brazilian adolescents (Morais, et al. 2016), as well as slightly higher than those carried out with Slovak adolescents (Jurkovicova, et al. 2021). In this context, it is worth mentioning that the values of HOMA- β found in our study can converge to the insulin dyshomeostasis observed in overweight/obese girls, which points to possible greater demand on the endocrine pancreas (Wang, et al. 2020), which depending on the chronicity of metabolic demand, it may culminate in pancreatic β -cells' exhaustion (Souza, et al. 2022), which can contribute to impair cardiovascular function as long-term consequence, e.g., by affecting atherosclerotic plaques, endothelial function and fibrinolytic balance that can increase the risk of cardiovascular events (Asghari, et al. 2018). Besides, overweight/obese girls in the current study displayed high systolic blood pressure, which may be put out as an alert signal that deserves attention to avoid cardiovascular events, our results did not show cardiovascular alterations in pre-adolescents.

Diagnosis metabolic syndrome in pre-adolescents is a non-easily task, e.g., while the World Health Organization (WHO) considers the presence of insulin resistance as mandatory, the International Diabetes Federation considers waist circumference alteration as a pivotal factor for the diagnosis (Weihe and Weihrauch-Bluhner 2019). There are few data about metabolic syndrome in Brazilian pre-adolescents to make comparison with data found here, however, a study carried out with obese children reported a prevalence of 25.8% according to the National

Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria and 5.2% according to the WHO criteria. This discrepancy in values made it clear how difficult is to diagnose metabolic syndrome in children (Strufaldi, et al. 2008).

In summary, pre-adolescent girls, but not boys, into the condition of overweight and/or obese, are hyperinsulinemic, insulin resistant and display elevated systolic blood pressure and reduced functional capacity of the pancreatic β -cells, which makes them more prone youth metabolic syndrome. In addition, this insulin dyshomeostasis are direct correlated with abdominal obesity. In this field, policies to promote health care and education in all life cycles (prenatal, childhood and adolescence) are need to fighting youth metabolic syndrome.

Acknowledgement

We would like to thank the Sinop's municipal government, which, through the health department and the clinical analysis laboratory (LAMAC) of the municipality, made the biochemical analyzes of the study possible.

Funding

This work was funded by any Brazilian Federal Research Foundation Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES; Master student fellowship, 8887.700297/2022-00).

Author contributions

DAS and JCO designed the study; DAS, and JCO revised the manuscript; DAS, JLPS and MRASM conducted the research; DAS, MAOB and JCO analyzed the data; JCO and DAS wrote the manuscript; JCO acted as the principal investigator, provided support and reviewed the data and manuscript.

Competing interest

The authors declare that there no conflict of interest.

References

- Asghari G, Dehghan P, Mirmiran P, Yuzbashian E, Mahdavi M, Tohidi M, Neyestani TR, Hosseiniapanah F & Azizi F 2018 Insulin metabolism markers are predictors of subclinical atherosclerosis among overweight and obese children and adolescents. *BMC Pediatr* **18** 368.
- Barker DJ & Osmond C 1986 Diet and coronary heart disease in England and Wales during and after the second world war. *J Epidemiol Community Health* **40** 37-44.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T & Osmond C 2002 Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* **31** 1235-1239.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K & Clark PM 1993 Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* **36** 62-67.
- Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, Huckling K & Ader M 2006 Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* **14 Suppl 1** 16S-19S.
- Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM & Ader M 2007 Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med* **120** S3-8; discussion S29-32.
- Bjune JI, Stromland PP, Jersin RA, Mellgren G & Dankel SN 2022 Metabolic and Epigenetic Regulation by Estrogen in Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)* **13** 828780.
- Blakemore SJ, Burnett S & Dahl RE 2010 The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp* **31** 926-933.
- Chiari APG, Ferreira RC, Akerman M, Amaral J, Machado KM & Senna MIB 2018 [Inter-sector network in Brazil's School Health Program: subjects, perceptions, and practices]. *Cad Saude Publica* **34** e00104217.
- Chooi YC, Ding C & Magkos F 2019 The epidemiology of obesity. *Metabolism* **92** 6-10.
- Chynoweth J, Hosking J, Jeffery A & Pinkney J 2020 Contrasting impact of androgens on male and female adiposity, fat distribution and insulin resistance in childhood and adolescence (EarlyBird 75). *Pediatr Obes* **15** e12685.
- Cymerblit-Sabba A, Zubedat S, Aga-Mizrachi S, Biady G, Nakhsh B, Ganel SR, Shapira B, Grinstein D & Avital A 2015 Mapping the developmental trajectory of stress effects: pubescence as the risk window. *Psychoneuroendocrinology* **52** 168-175.
- de Almeida MMS, Guimaraes RA, Jardim P, Sousa ALL & de Souza MM 2017 Association

between arterial hypertension and nutritional status in adolescents from Goiania, Goias, Brazil. *PLoS One* **12** e0188782.

de Oliveira JC, Lisboa PC, de Moura EG, Barella LF, Miranda RA, Malta A, Franco CC, Ribeiro TA, Torrezan R, Gravena C, et al. 2013 Poor pubertal protein nutrition disturbs glucose-induced insulin secretion process in pancreatic islets and programs rats in adulthood to increase fat accumulation. *J Endocrinol* **216** 195-206.

de Oliveira JC, de Moura EG, Miranda RA, de Moraes AMP, Barella LF, da Conceicao EPS, Gomes RM, Ribeiro TA, Malta A, Martins IP, et al. 2018 Low-protein diet in puberty impairs testosterone output and energy metabolism in male rats. *J Endocrinol* **237** 243-254.

Despres JP & Lemieux I 2006 Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444** 881-887.

Engin A 2017 The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* **960** 1-17.

Forsdahl A 1977 Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* **31** 91-95.

Forsdahl A 1978 Living conditions in childhood and subsequent development of risk factors for arteriosclerotic heart disease. The cardiovascular survey in Finnmark 1974-75. *J Epidemiol Community Health* **32** 34-37.

Giannini C & Caprio S 2012 Islet function in obese adolescents. *Diabetes Obes Metab* **14 Suppl 3** 40-45.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C & Thornburg KL 2008 Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* **359** 61-73.

Goran MI & Gower BA 2001 Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* **50** 2444-2450.

Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE & Lumey LH 2008 Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105** 17046-17049.

Ibanez CA, Erthal RP, Ogo FM, Peres MNC, Vieira HR, Conejo C, Tofolo LP, Francisco FA, da Silva Silveira S, Malta A, et al. 2017 A High Fat Diet during Adolescence in Male Rats Negatively Programs Reproductive and Metabolic Function Which Is Partially Ameliorated by Exercise. *Front Physiol* **8** 807.

Jurkovicova J, Hirosova K, Vondrova D, Samohyl M, Stefanikova Z, Filova A, Kachutova I, Babjakova J & Argalasova L 2021 The Prevalence of Insulin Resistance and the Associated Risk Factors in a Sample of 14-18-Year-Old Slovak Adolescents. *Int J Environ Res Public Health* **18**.

Kromeyer-Hauschild K, Dortschy R, Stolzenberg H, Neuhauser H & Rosario AS 2011

- Nationally representative waist circumference percentiles in German adolescents aged 11.0-18.0 years. *Int J Pediatr Obes* **6** e129-137.
- Li J, Ren L, Chang C & Luo L 2021 Triglyceride-Glukose Index Predicts Adverse Events in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Horm Metab Res* **53** 594-601.
- Lifshitz F, Tarim O & Smith MM 1993 Nutrition in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* **22** 673-683.
- Masocha V, Monyeki MA & Czyz SH 2020 Longitudinal relationships between changes in body composition and changes in selected metabolic risk factors (abdominal obesity and blood pressure) among South African adolescents. *PeerJ* **8** e9331.
- Morais PR, Sousa AL, Jardim Tde S, Nascente FM, Mendonca KL, Povia TI, Carneiro Cde S, Ferreira VR, Souza WK & Jardim PC 2016 Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. *Arq Bras Cardiol* **106** 319-326.
- Ndagire CT, Muyonga JH, Odur B & Nakimbugwe D 2018 Prediction equations for body composition of children and adolescents aged 8-19 years in Uganda using deuterium dilution as the reference technique. *Clin Nutr ESPEN* **28** 103-109.
- Nuyt AM & Szyf M 2007 Developmental programming through epigenetic changes. *Circ Res* **100** 452-455.
- Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Magi R, Strawbridge RJ, Pers TH, Fischer K, Justice AE, et al. 2015 New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature* **518** 187-196.
- Smith A, Kaufman F, Sandy MS & Cardenas A 2020 Cannabis Exposure During Critical Windows of Development: Epigenetic and Molecular Pathways Implicated in Neuropsychiatric Disease. *Curr Environ Health Rep* **7** 325-342.
- Souza AFP, Miranda RA, Andrade CBV, Woyames J, Oliveira LS, Trevenzoli IH, Pazos-Moura CC & Souza LL 2022 Perinatal exposure to isocaloric diet with moderate-fat promotes pancreatic islets insulin hypersecretion and susceptibility to islets exhaustion in response to fructose intake in adult male rat offspring. *Life Sci* **307** 120873.
- Strufaldi MW, Silva EM & Puccini RF 2008 Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diab Vasc Dis Res* **5** 291-297.
- Sze Y & Brunton PJ 2022 Neurosteroids and early-life programming: An updated perspective. *Curr Opin Endocr Metab Res* **25** 100367.
- Wallace TM, Levy JC & Matthews DR 2004 Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* **27** 1487-1495.

Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, Su Q, Mu Y, Chen L, Hu R, et al. 2020 Association of insulin resistance and beta-cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8** 115-124.

Wang X & Ji X 2020 Sample Size Estimation in Clinical Research: From Randomized Controlled Trials to Observational Studies. *Chest* **158** S12-S20.

Weihe P & Weihrauch-Bluher S 2019 Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep* **8** 472-479.

Figures

Figure 1.

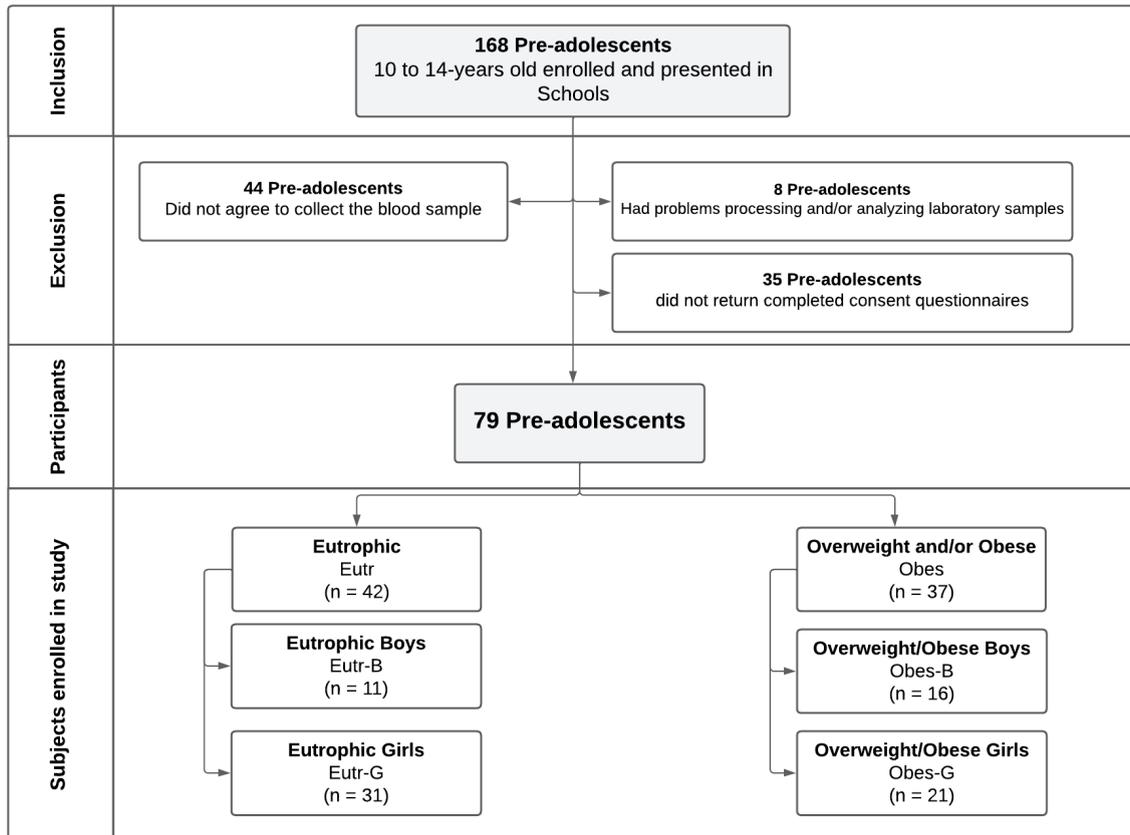


Figure 2.

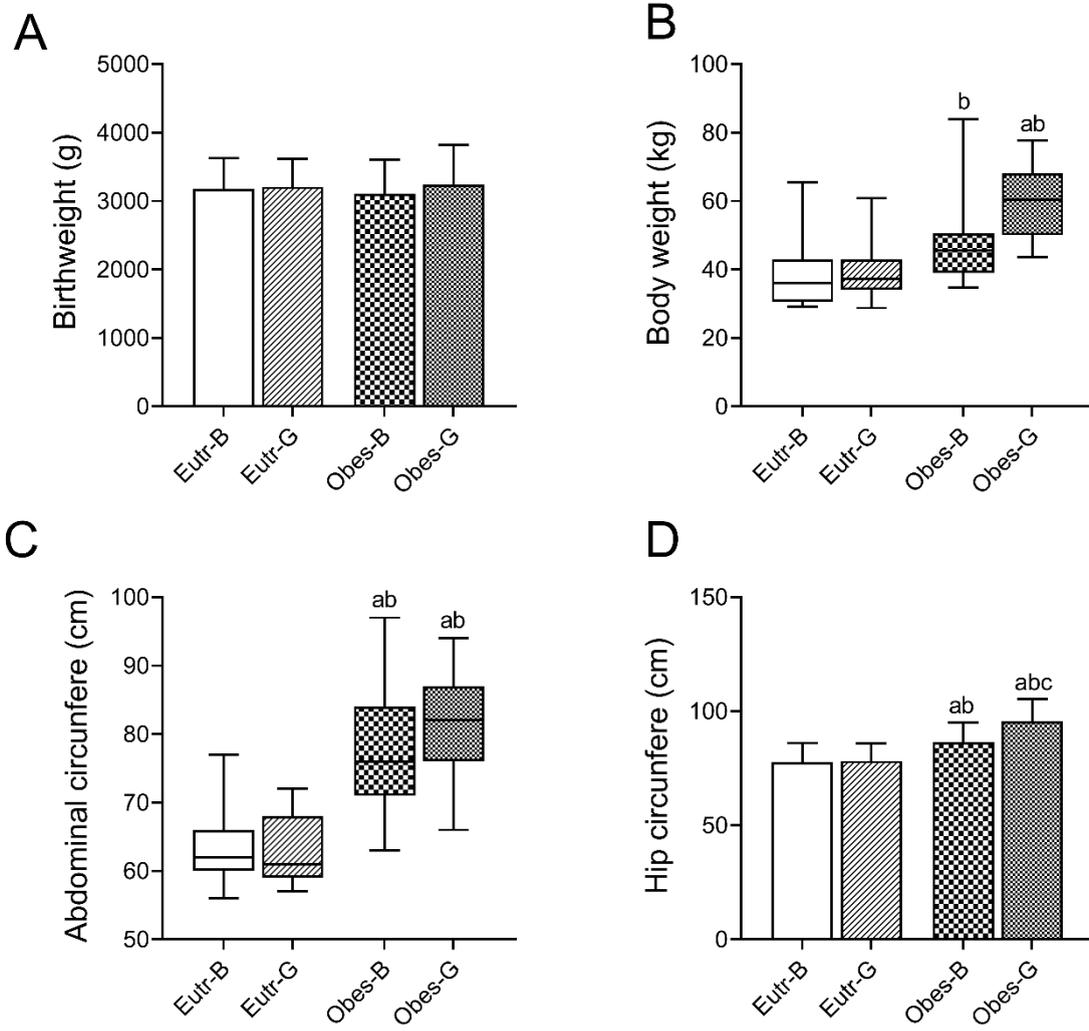


Figure 3.

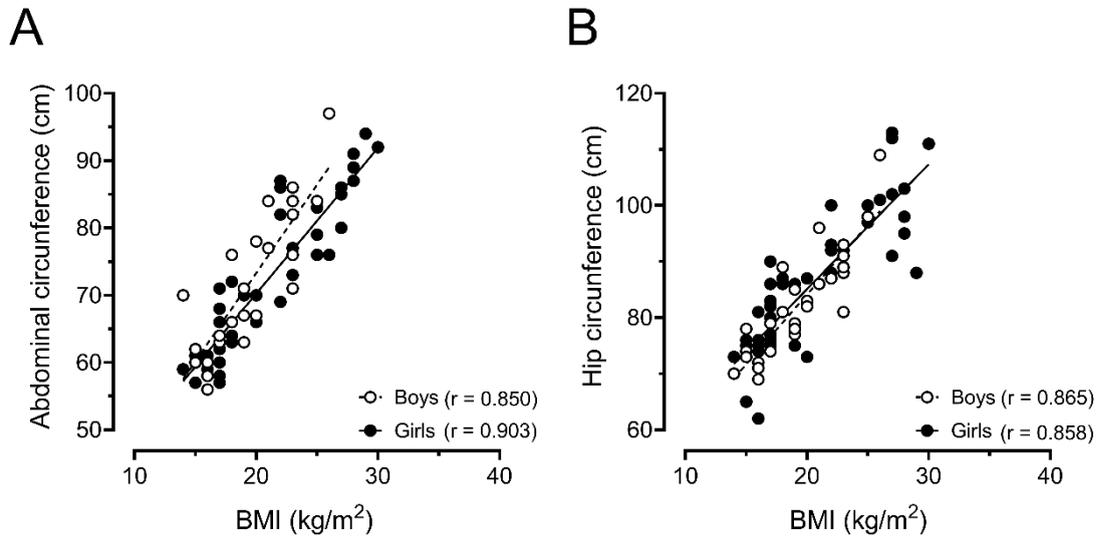


Figure 4.

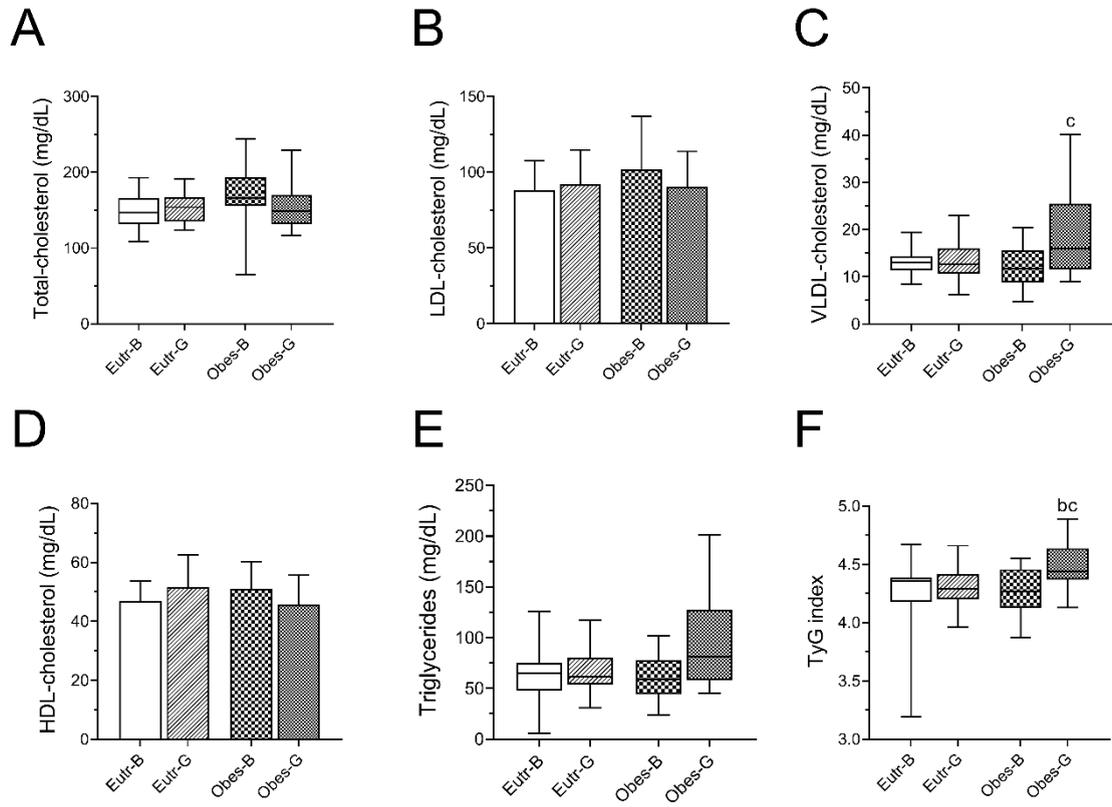


Figure 5.

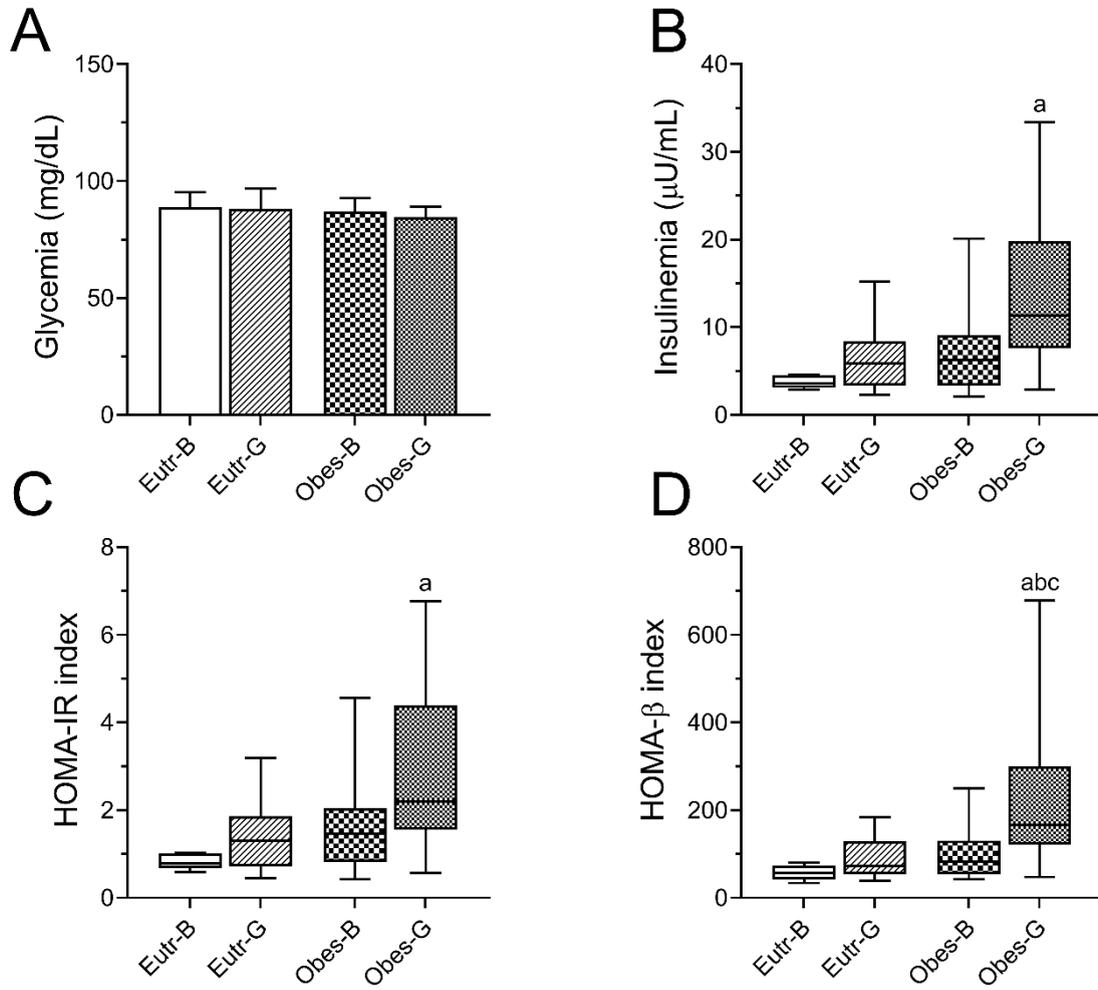


Figure 6.

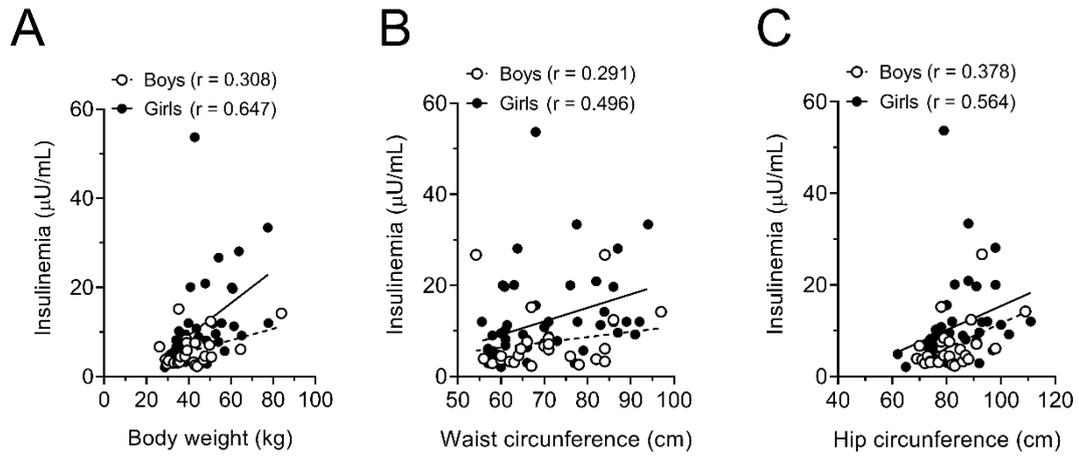


Figure 7.

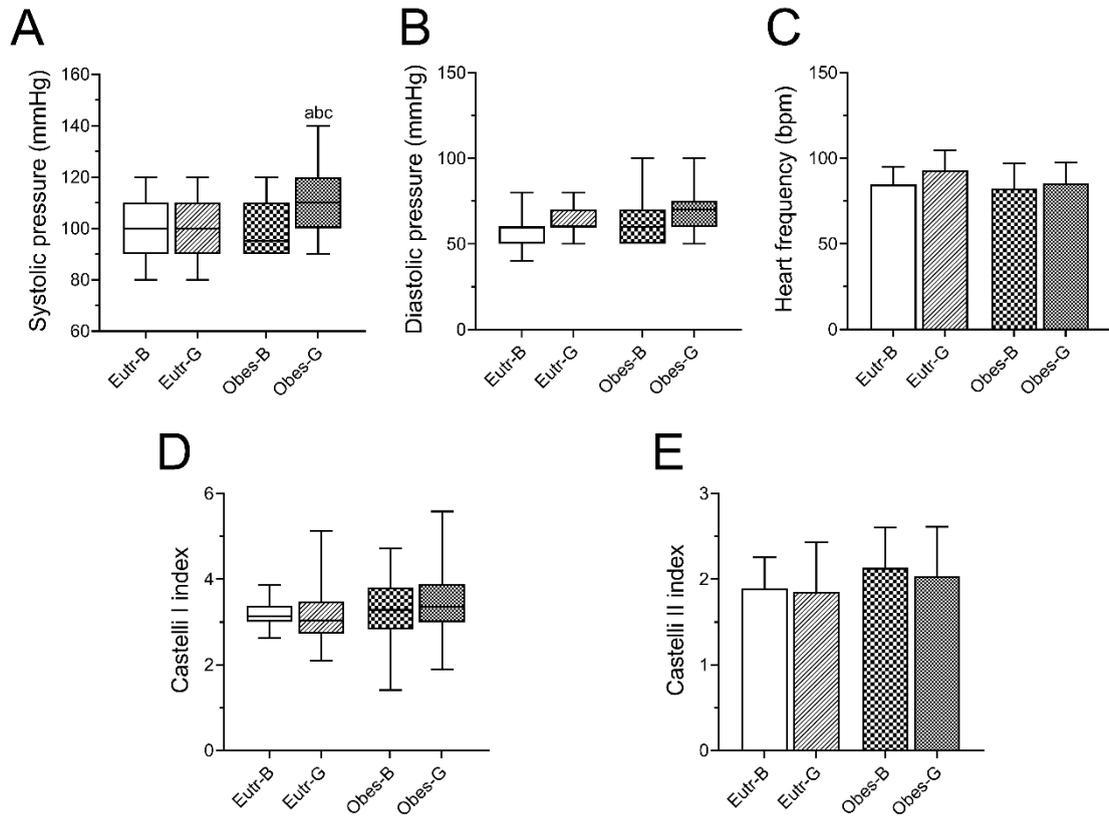


Figure legends

Figure 1. Schematical flowchart. The total subjects, as well as the number and criteria of inclusion and exclusion application for the study are depicted in the figure.

Figure 2. Birthweight and adolescence's anthropometric data. Data are given as mean \pm SD (figures A and D) and were submitted to *one-way* ANOVA followed by Tukey's post-test. Once data depicted in figures B and C did not present normal distribution, they are shown as median with minimum and maximum and were submitted to non-parametric analysis by Kruskal-Wallis' test followed by Dunn's post-test. The letters on the bars represent statistical difference between groups; where a), represents statistical difference in relation to Eutr-B; b), statistical difference in relation to Eutr-G and the letter c) depicts statistical difference in relation to Obes-B. Eutr-B, eutrophic boys; Eutr-G, eutrophic girls; Obes-B, overweight/obese boys and Obes-G, overweight/obese boys.

Figure 3. Statistical correlation between abdominal fat distribution (waist circumference (A) and hip circumference (B)) with BMI in pre-adolescents of both genders. Considering that some variables did not show normal distribution, the data were submitted to Spearman's correlation.

Figure 4. Lipid profile. Data are given as mean \pm SD (figures B and D) and were submitted to *one-way* ANOVA followed by Tukey's post-test. Once data depicted in figures A, C, E and F did not present normal distribution, they are shown as median with minimum and maximum and were submitted to non-parametric analysis by Kruskal-Wallis' test followed by Dunn's post-test. The letters on the bars represent statistical difference between groups; where b) represents statistical difference in relation to Eutr-G and c) statistical difference in relation to Obes-B. Eutr-B, eutrophic boys; Eutr-G, eutrophic girls; Obes-B, overweight/obese boys and Obes-G, overweight/obese boys.

Figure 5. Glucose-insulin homeostasis. Data shown in figure A are given as mean \pm SD and were submitted to *one-way* ANOVA followed by Tukey's post-test. Once data depicted in figures B, C and D did not present normal distribution, they are shown as median with minimum and maximum and were submitted to non-parametric analysis by Kruskal-Wallis' test followed by Dunn's post-test. The letters on the bars represent statistical difference

between groups; where a), represents statistical difference in relation to Eutr-B; b), statistical difference in relation to Eutr-G and c) statistical difference in relation to Obes-B. Eutr-B, eutrophic boys; Eutr-G, eutrophic girls; Obes-B, overweight/obese boys and Obes-G, overweight/obese boys.

Figure 6. Statistical correlation between fat distribution (body weight (A), waist circumference (B) and hip circumference (C)) with insulinemia in pre-adolescents of both genders. Considering that some variables did not show normal distribution, the data were submitted to Spearman's correlation.

Figure 7. Cardiovascular parameters. Data shown in figures C and E are given as mean \pm SD and were submitted to *one-way* ANOVA followed by Tukey's post-test. Once data depicted in figures A, B and D did not present normal distribution, they are shown as median with minimum and maximum and were submitted to non-parametric analysis by Kruskal-Wallis' test followed by Dunn's post-test. The letters on the bars represent statistical difference between groups; where a), represents statistical difference in relation to Eutr-B; b), statistical difference in relation to Eutr-G and c) statistical difference in relation to Obes-B. Eutr-B, eutrophic boys; Eutr-G, eutrophic girls; Obes-B, overweight/obese boys and Obes-G, overweight/obese boys.



APÊNDICE 1- Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde – NUPADS
Grupo de Pesquisa em Programação Perinatal de Doenças Metabólicas: conceito DOHaD
Laboratório de Doenças Metabólicas e Cardiovasculares, sala 03, Bloco 16
Av. Alexandre Ferronato, nº 1200, 78557-267, Setor Industrial, Sinop, MT – Brasil
Fones: +55 (66) 9 8142-7316; E-mail: biojborges@gmail.com



Seu filho (a) está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, de forma gratuita, em uma pesquisa intitulada: **Relação entre síndrome metabólica na adolescência e exposição perinatal a insultos nutricionais**. Este trabalho de responsabilidade das Mestrandas Dayane Aparecida de Souza e Joice Lilian Porfirio de Souza, está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de permitir que ele (a) fazer parte do estudo, rubricue todas as folhas e assine ao final deste documento, com as folhas rubricadas pela pesquisadora, e assinadas pela mesma, na última página. Este documento está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma e não terá prejuízo algum no seu relacionamento e atendimento com a escola que seu filho pertence.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O objetivo deste estudo é analisar se existe relação entre problemas nutricionais sofridos durante a gestação e/ou logo após o nascimento com sobrepeso e obesidade na adolescência e o desenvolvimento de síndrome metabólica, que são problemas de saúde que se não tratados de forma correta podem aumentar as chances de desenvolver Diabetes Mellitus quando adultos.

A participação de seu filho (a) consiste em responder algumas perguntas e permitir que sejam verificados os valores de seu peso, altura, circunferência de cintura e quadril e coleta de amostra de sangue para verificar os níveis de colesterol e açúcar do sangue. Esses procedimentos demorarão aproximadamente 40 minutos.

A pesquisa poderá trazer riscos como desconforto emocional, medo, vergonha ou constrangimento ao responder o questionário. Para que isso não aconteça, seu filho (a) responderá o questionário acompanhado apenas do pesquisador, que estará disponível para auxiliá-lo sempre que necessário. Caso ele (a) ainda não tenha aprendido a ler o pesquisador usará recursos visuais (figuras, tabelas, etc.) ou físicos (balança, fita métrica, calculadora, etc.) que possam ajudá-los a compreender o assunto. Em casos de estresse ou cansaço ao responder às perguntas: seu filho (a) contará com o pesquisador para auxiliá-lo (a) na escrita de seus formulários, não interferindo nas respostas;

Poderão ocorrer ainda dores e desconforto local por causa dos procedimentos para avaliação de peso, altura, circunferência de cintura e quadril, e ainda, hematoma no local da punção venosa, no entanto para evitar a ocorrência desses problemas a equipe receberá treinamento, e estará capacitada a realizar os procedimentos de modo adequado.

Seu filho (a) será beneficiado (a) diretamente ao participar da pesquisa, recebendo uma avaliação de saúde que poderá detectar a presença de problemas relacionados ao excesso de peso, sendo possível com isso orientá-lo a importância da mudança do estilo de vida e consequentemente a prevenção do desenvolvimento de problemas de saúde futuros como o Diabetes Mellitus. Além disso, a participação dele (a) auxiliará no desenvolvimento de

estratégias para detecção de problemas metabólicos na adolescência, afim de conseguir melhor qualidade de vida para outros indivíduos. Após a finalização do projeto a pesquisadora se compromete em enviar um relatório com os dados encontrados na avaliação, bem como orientações de saúde pertinentes aos achados de seu filho. Em caso de alterações metabólicas ou suspeição da mesma, seu filho será encaminhado para o Centro de Especialidades Médicas, onde passará por avaliação com pediatra e se necessário com endocrinologista.

Os dados pessoais de seu filho (a) serão confidenciais e garantimos o sigilo/segredo de sua participação durante toda pesquisa, inclusive na divulgação da mesma. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466 /12 do Conselho Nacional de Saúde.

As coletas de sangue serão realizadas nos Centros de coleta municipal (CIA André Maggi, CIA Umarama e CIAMS), será previamente agendada e comunicaremos via telefone o horário e local. O armazenamento, processamento e descarte do material conforme as exigências da ANVISA e protocolo municipal serão realizadas em parceria com o Laboratório Municipal de Análises Clínicas Municipal (LAMAC).

Caso não concorde em participar, destacamos que poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar desse estudo, a sua participação é espontânea, voluntária e sem remuneração. Poderá fazer questionamentos a respeito do processo em qualquer momento. Os dados serão utilizados somente para fins acadêmicos, como relatórios, trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, tese de doutorado, artigos, livros e resumos. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente substanciada.

Você receberá uma via deste termo de consentimento, na qual se encontram registrados o nome, telefone e o endereço da pesquisadora responsável. Assim, você poderá localizá-la a qualquer momento para o esclarecimento de qualquer dúvida ou caso tenha algum problema relacionado à participação da pesquisa, sendo a pesquisadora Dayane Aparecida de Souza e pode ser localizada na Avenida Notre Dame, 264, Residencial Paris. Telefone para contato: (66) 99928-3947.

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos da pesquisa entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* Sinop. Localizado no endereço: Av. Alexandre Ferronato, 1200, Setor Industrial, 78550-728 – Residencial Cidade Jardim, Sinop- MT, telefone: 66 3533- 3199, e-mail: cephumanos.cus@ufmt.br.

Considerando os dados acima expressos, CONFIRMO estar ciente sendo informada por escrito e verbalmente sobre a pesquisa e AUTORIZO a divulgação dos seus resultados.

Eu _____, declaro que entendi e concordo a participação de meu/minha filho (a) _____ na pesquisa e autorizo a coleta de sangue, bem como, acesso ao resultado.

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

Sinop, _____ de _____ de _____.



APÊNDICE 2 - Termo de assentimento livre e esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde – NUPADS
Grupo de Pesquisa em Programação Perinatal de Doenças Metabólicas: conceito DOHaD
Laboratório de Doenças Metabólicas e Cardiovasculares, sala 03, Bloco 16
Av. Alexandre Ferronato, nº 1200, 78557-267, Setor Industrial, Sinop, MT – Brasil
Fones: +55 (66) 9 8142-7316; E-mail: biojborges@gmail.com



Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, de forma gratuita, em uma pesquisa intitulada: **Relação entre síndrome metabólica na adolescência e exposição perinatal a insultos nutricionais**. Este trabalho de responsabilidade das Mestrandas Dayane Aparecida de Souza e Joice Lilian Porfirio de Souza, está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Saúde

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de desejar fazer parte do estudo, rubrique todas as folhas e assine ao final deste documento, com as folhas rubricadas pela pesquisadora, e assinadas pela mesma, na última página. Este documento está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma e não terá prejuízo algum no seu relacionamento na escola a qual pertence.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

O objetivo deste estudo é analisar se existe relação entre o surgimento de sobrepeso, obesidade na adolescência e o desenvolvimento de síndrome metabólica com problemas nutricionais sofridos durante a gestação e/ou logo após o nascimento. O sobrepeso e a obesidade quando não tratados de forma correta podem aumentar as chances de desenvolver Diabetes Mellitus quando adultos.

Em sua participação você precisa responder algumas perguntas e permitir que sejam verificados os valores de seu peso, altura, circunferência de cintura e quadril. Você também precisará permitir que seja coletado uma amostra de sangue do seu braço. Esses procedimentos demorarão aproximadamente 40 minutos.

A avaliação do peso será feita com uma balança digital, você precisará apenas subir nela por cerca de 15 segundos. Para verificar a altura você deverá ficar de pé, com os pés encostados na parede e olhando fixo para a frente por volta de 15 segundos. Para a verificação da circunferência da cintura e do quadril será usado uma fita métrica, que será colocada em volta de sua cintura e de seu quadril durante uns 15 segundos, caso você sinta desconforto local ou dor, basta você comunicar o pesquisador que o mesmo irá ajuda-lo e resolver o problema. Mas, para evitar a ocorrência desses problemas a equipe receberá treinamento, e estará capacitada a realizar os procedimentos de modo adequado.

Para a coleta de sangue será usado uma agulha, uma seringa e uma borracha. Essa borracha será amarrada em seu braço para facilitar a coleta de sangue. Em seguida, o profissional de enfermagem vai higienizar o local da coleta com álcool e colocará a agulha com cuidado, quando o sangue começa retornar na seringa ele coletará 8 ml. Após a coleta ele soltará a borracha, retira a agulha e colocará um adesivo curativo no local. Pode acontecer de nesse local ficar roxo ou doloroso, caso isso aconteça, você pode colocar uma toalha com gelo e aliviará os sintomas. Comunique o pesquisador e o mesmo irá auxiliá-lo em tudo que for necessário para melhorar seu desconforto.

Se, enquanto estiver respondendo a pesquisa você sinta tristeza, medo, vergonha ou constrangimento você poderá avisar ao pesquisador e ele o ajudará no que for necessário. Caso você ainda não tenha aprendido a ler o pesquisador usará recursos visuais (figuras, tabelas, etc.)

ou físicos (balança, fita métrica, calculadora, etc.) que possam ajudá-los a compreender o assunto. Em casos de cansaço ao responder às perguntas: você contará com o pesquisador para auxiliá-lo (a) na escrita de seus formulários, não interferindo nas respostas;

Você será beneficiado (a) diretamente ao participar da pesquisa, recebendo uma avaliação de saúde que poderá detectar a presença de problemas relacionados ao excesso de peso, sendo possível com isso orientá-lo a importância da mudança nos hábitos de vida e a prevenir o desenvolvimento de problemas de saúde futuros, como o Diabetes Mellitus. Além disso, sua participação auxiliará no desenvolvimento de estratégias para detecção de problemas de saúde na adolescência, afim de conseguir melhor qualidade de vida para outros indivíduos.

Seus dados pessoais serão secretos e garantimos o sigilo/segredo de sua participação durante toda pesquisa, inclusive na divulgação da mesma. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466 /12 do Conselho Nacional de Saúde.

Caso não queira participar poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar desse estudo, a sua participação é espontânea, voluntária e sem remuneração. Poderá fazer questionamentos a respeito do processo em qualquer momento. Os dados serão utilizados somente para fins acadêmicos, como relatórios, trabalhos de conclusão de curso, dissertações de mestrado, tese de doutorado, artigos, livros e resumos. Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Você receberá uma via deste termo de assentimento, na qual se encontram registrados o nome, telefone e o endereço da pesquisadora responsável. Assim, você poderá localizá-la a qualquer momento para o esclarecimento de qualquer dúvida ou caso tenha algum problema relacionado à participação da pesquisa, sendo a pesquisadora Dayane Aparecida de Souza e pode ser localizada na Avenida Notre Dame, 264, Residencial Paris. Telefone para contato: (66) 99928-3947.

Em caso de dúvidas sobre aspectos éticos da pesquisa entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso, *Campus* Sinop. Localizado no endereço: Av. Alexandre Ferronato, 1200, Setor Industrial, 78550-728 – Residencial Cidade Jardim, Sinop- MT, telefone: 66 3533- 3199, e-mail: cephumanos.cus@ufmt.br.

Considerando os dados acima expressos, CONFIRMO estar ciente sendo informada por escrito e verbalmente sobre a pesquisa e AUTORIZO a divulgação dos seus resultados.

Eu _____, declaro que entendi e concordo a em participar da pesquisa.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador orientador

Sinop, ____ de _____ de _____.



APÊNDICE 3 - Formulário de coleta de dados do adolescente

81



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde – NUPADS
 Grupo de Pesquisa em Programação Perinatal de Doenças Metabólicas: conceito DOHaD
 Laboratório de Doenças Metabólicas e Cardiovasculares, sala 03, Bloco 16
 Av. Alexandre Ferronato, nº 1200, 78557-267, Setor Industrial, Sinop, MT – Brasil
 Fones: +55 (66) 9 8142-7316; E-mail: biojborges@gmail.com

Instrumento para identificação e caracterização epidemiológica do adolescente, dados alimentares e atividade física.

Identificação						
Código: A001				Idade:		
Sexo: () F () M		Raça/ cor: () Branco () Preto () Pardo () Amarelo () Indígena				
Estado civil:			Ocupação			
Medidas Antropométricas						
Peso: _____ kg		Altura _____ cm		IMC: _____		
PA: _____ mmHg		FC: _____ bpm				
Circ. Abdominal: _____ cm		Circ. Quadril: _____ cm		ICQ: _____		
Estilo de vida atual						
Você fuma: () Sim () Não		Quantos cigarros/dia:				
Você ingere bebida alcoólica: () Sim () Não		Qual bebida:		Quantas vezes por semana:		
Você usa medicação: () Sim () Não		Quais:				
Hábitos alimentares						
Você tem costume de realizar as refeições assistindo à TV, mexendo no computador e/ou celular?			() Sim		() Não	() Não Sabe
Quais refeições você faz ao longo do dia?	() Café da manhã	() Lanche da manhã	() Almoço	() Lanche da tarde	() Jantar	() Ceia
<i>Ontem, você consumiu:</i>						
Feijão			() Sim		() Não	() Não Sabe
Frutas frescas (não considerar suco de frutas)			() Sim		() Não	() Não Sabe
Verduras e/ou legumes (não considerar batata, mandioca, aipim, macaxeira, cará e inhame)			() Sim		() Não	() Não Sabe
Hambúrguer e/ou embutidos (presunto, mortadela, salame, linguiça, salsicha)			() Sim		() Não	() Não Sabe
Bebidas adoçadas (refrigerante, suco de caixinha, suco em pó, água de coco de caixinha, xaropes de guaraná/groselha, suco de fruta com adição de açúcar)			() Sim		() Não	() Não Sabe
Macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote ou biscoitos salgados			() Sim		() Não	() Não Sabe
Biscoito recheado, doces ou guloseimas (balas, pirulitos, chiclete, caramelo, gelatina)			() Sim		() Não	() Não Sabe
Na última semana você fez atividade física? () Sim () Não				Que tipo de atividade?		
Com que frequência? () 1 vez () 2 vezes () 3 vezes () 4 vezes () 5 vezes () mais que 5 vezes						

Por quanto tempo? () Menos de 10 minutos () de 10 a 30 minutos () de 30 a 60 minutos () mais de 60 minutos

Índices laboratoriais

Colesterol total:	LDL:	VLDL:	HDL:
Triglicerídeos:	Glicemia de jejum:		



APÊNDICE 4 - Formulário de coleta de dados maternos

83



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
 CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde – NUPADS
Grupo de Pesquisa em Programação Perinatal de Doenças Metabólicas: conceito DOHaD
 Laboratório de Doenças Metabólicas e Cardiovasculares, sala 03, Bloco 16
 Av. Alexandre Ferronato, nº 1200, 78557-267, Setor Industrial, Sinop, MT – Brasil
 Fones: +55 (66) 9 8142-7316; E-mail: biojborges@gmail.com



Instrumento para identificação, caracterização epidemiológica materna e dados gestacionais

Identificação da mãe			
Código: M001		Idade:	
Raça/ cor: () Branco () Preto () Pardo () Amarelo () Indígena			
Estado civil:		Ocupação/ profissão:	
Histórico da gravidez de seu filho			
Você ainda possui o cartão de gestante? () Sim () Não			
Quantos quilos você ganhou durante a gestação?			
Tipo de parto: () Normal () Cesárea		Idade gestacional na data do parto:	
Peso ao nascer: _____ kg	Estatura ao nascer: _____ cm	Perímetros cefálico: _____ cm	
Seu filho ficou internado após o nascimento? () Sim () Não. Qual motivo?			
Amamentou com leite materno: () Sim () Não. Até quantos meses:			
Usou fórmulas artificiais para amamenta-lo: () Sim () Não		Qual?	
Usou outros líquidos além de leite dos 0 aos 6 meses? () Água () chá com açúcar () suco com açúcar			
Começou dar alimentos com quantos meses?			
Após a introdução alimentar, quantas vezes por dia você o alimentava (não considere a amamentação)?			
Durante a gravidez você usou medicação? () Sim () Não. Qual medicação?			
Durante a gestação você fumou: () Sim () Não		Quantos cigarros/dia:	
Durante a gestação você bebeu bebida alcoólica: () Sim () Não			
Qual bebida?		Quantas vezes por semana?	
Durante a gestação você teve problemas psicológicos? () Sim () Não			
Durante a gestação você passou por situações estressantes? () Sim () Não. Com que frequência? () Diariamente () semanalmente () mensalmente () às vezes			
Durante a gestação você passou por dificuldades financeiras? () Sim () Não			
Durante a gestação você teve alguma dificuldade para se alimentar? () Sim () Não. Qual?			
Durante a gestação você conseguia se alimentar com pelo menos 3 refeições por dia? () Sim () Não			
Durante a gestação você conseguia se alimentar com proteínas (carnes, ovos, leite, iogurte, feijão, vagem, soja, etc)? () Sim () Não			
Durante a gestação você ingeria carboidratos (pão, batata, macarrão, doces, massas em geral, etc) quantas vezes ao dia?			
Durante a gestação você teve alguma das seguintes doenças?			
Hipertensão () Sim () Não		Colesterol elevado () Sim () Não	
Diabetes Mellitus () Sim () Não		Triglicérides elevado () Sim () Não	
Hipotireoidismo () Sim () Não		Hipertireoidismo () Sim () Não	
Trombose () Sim () Não		Obesidade () Sim () Não	
Anemia () Sim () Não			

Durante a gestação você ingeriu ácido fólico/ folato? () Sim () Não

Durante a gestação você ingeriu vitamina D? () Sim () Não

Caso você possua o seu cartão de pré-natal, envie o mesmo junto com esse questionário para que possamos coletar algumas informações, devolveremos através de seu filho no mesmo dia.