



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

GORDURA ABDOMINAL SUBCUTÂNEA E VISCERAL

AOS 30 ANOS: CARACTERIZAÇÃO E

DETERMINANTES

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL

Giovanny Vinícius Araújo de França

Pelotas – RS

2014

GIOVANNY VINÍCIUS ARAÚJO DE FRANÇA

**GORDURA ABDOMINAL SUBCUTÂNEA E VISCERAL
AOS 30 ANOS: CARACTERIZAÇÃO E
DETERMINANTES**

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Epidemiologia do Ciclo Vital).

Orientador: Cesar Gomes Victora

Pelotas – RS

2014

GIOVANNY VINÍCIUS ARAÚJO DE FRANÇA

GORDURA ABDOMINAL SUBCUTÂNEA E VISCERAL
AOS 30 ANOS: CARACTERIZAÇÃO E
DETERMINANTES

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL

Banca examinadora

Prof. Dr. Cesar Gomes Victora (presidente)

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. John Yudkin

University College London (examinador)

Prof. Dra. Sandra Fuchs (examinador)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Denise Petrucci Gigante (examinador)

Universidade Federal de Pelotas

À minha família

AGRADECIMENTOS

O doutorado foi um momento de enfrentar desafios e realizar sonhos. Nos últimos quatro anos, tive muitas oportunidades que me propiciaram amadurecer profissionalmente e pessoalmente, expandir limites e, acima de tudo, ampliar a minha visão de mundo e da vida. Sou extremamente grato a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para que essa jornada valesse a pena.

A Deus, sempre presente independente da solidão ao longo do caminho, pelas incontáveis bênçãos e oportunidades, melhores do que eu poderia sequer imaginar;

Ao meu orientador, Cesar Victora, que sempre foi uma referência profissional para mim, como professor e pesquisador. Sou imensamente grato por todas as oportunidades que o sr me proporcionou. Obrigado por investir seu precioso tempo na realização deste trabalho e por contribuir tanto para a minha formação.

Aos meus pais, Adão e Maria Helena, que me ensinaram que só o estudo é capaz de transformar realidades e que investiram seu trabalho e suor para que eu pudesse ter uma educação de qualidade. Agradeço pelo amor incondicional e pelo apoio sempre presente, independente da distância.

Aos meus irmãos, Laryssa e Philipe, com quem tenho o privilégio de conviver desde quando ainda estavam na barriga de nossa mãe. Obrigado pela cumplicidade e por suprirem a minha ausência, mesmo nos momentos mais difíceis;

Aos meus padrinhos, Alcides e Odione, que considero como pais e que sempre estiveram presente, contribuindo para a minha formação. Obrigado pelo exemplo e por me acolherem sempre com tanto amor;

À querida tia Euzélia; que não está mais conosco fisicamente, mas que está sempre presente nos meus pensamentos e orações, pelo amor eterno e incondicional;

À querida tia Leonídia, que sempre cuidou de nós, por seu exemplo de dedicação e por nos lembrar da origem da nossa família, que saiu da roça em busca de uma vida melhor;

Aos meus primos e primas, por todos os momentos especiais que vivemos juntos. Em especial, agradeço à Tânia e ao Alessandro, com quem divido a experiência de viver no sul do Brasil. Obrigado pelo carinho com que sempre me recebem e por me fazer sentir mais perto de casa;

Aos meus co-orientadores, John Yudkin, Ken Ong e Emanuella Rolfe, pelas valiosas contribuições e por me acolherem no ano que passei na Inglaterra;

Às minhas queridas orientadoras de iniciação científica e mestrado, Gisela Brunken e Denise Gigante, que tanto contribuíram para a minha formação;

Ao professor Aluísio Barros, pelas tantas oportunidades que tem me oferecido, pelos conhecimentos compartilhados e pela satisfação de poder contar com seus conselhos e amizade;

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, com quem tanto tenho aprendido desde que me mudei para Pelotas. Obrigado pela generosidade e pelo carinho com que sempre me acolheram nos momentos de dúvidas e inquietações;

Aos colegas do Centro de Equidade, no qual trabalho desde 2010, que acompanharam todas as fases deste trabalho e que sempre me apoiaram, independente da distância.

Aos funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, que sempre me trataram com tanto carinho e por quem tenho imensa estima e consideração.

A todos que participaram do acompanhamento de 2012-13 da coorte de 1982, em especial: Ízola Nunes e Márcia Blank, que coletaram as imagens de ultrassom com tanta dedicação e qualidade; Caroline Bortolotto, Marina Valença, Nathalia Peter e Nathália Silva, que foram fundamentais nas análises de consistência dos dados; e Janaína Santos, minha querida amiga, por todo apoio na organização dos bancos de dados;

À minha querida amiga Maria Clara, a quem sempre admirei como pessoa e como profissional, que sempre me ouve nos momentos de angústia, socorre nos momentos de apuro e com quem divido algumas das histórias mais divertidas da minha vida. O meu carinho se estende a sua família, em especial à Luzmila Martinez, minha mãe colombiana;

Aos queridos amigos que fiz em Pelotas, pela amizade verdadeira que resiste ao tempo e à distância, em especial: Kátia Márcia, Giovanna Gatica, Bia, Rodrigo, Seiko, Felipinho, Ana Luiza, Juliana, Romina, Fernando, Naty, Christian, Fábio, Paolita, Bruna e Maria Carolina.

A todos os membros da coorte de 1982, sem os quais esse trabalho não seria possível;

À CAPES, pela bolsa de estudos concedida para realização do doutorado sanduíche no exterior (Processo BEX 5077/13-3).

FRANÇA, Giovanny Vinícius Araújo de. **Gordura abdominal subcutânea e visceral aos 30 anos: caracterização e determinantes. Coorte de nascimentos de 1982, Pelotas, Brasil.** Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel); 2014.

O acúmulo de gordura abdominal, particularmente de gordura intra-abdominal ou visceral, tem sido identificado como um fator de risco independente para a resistência à insulina, doenças cardiovasculares e hipertensão. Em 2012-13, todos os membros da coorte de nascimento de Pelotas de 1982 foram procurados, dos quais 3.701 foram examinados (68% da coorte original). Dados válidos de espessuras de gordura visceral (VFT) e subcutânea abdominal (SAFT) foram coletados de 3.493 participantes (1.724 homens e 1.769 mulheres) com idade entre 29 e 31 anos. A presente tese é composta por três publicações científicas. Primeiramente, objetivou-se identificar as associações entre ancestralidade genômica, nível socioeconômico e depósitos de gordura abdominal. O uso de marcadores de ancestralidade genômica nesta população heterogênea permitiu investigar influências genéticas e sociais de forma independente. A ancestralidade africana associou-se à menor espessura de gordura visceral e subcutânea, particularmente nos homens, enquanto que o nível de escolaridade mais elevado mostrou-se associado especificamente a uma menor espessura de gordura visceral em ambos os sexos. Posteriormente, realizou-se uma revisão sistemática da literatura sobre a associação entre o tamanho ao nascer e adiposidade abdominal

em adultos, investigando-se também o papel do ajuste para o IMC. O peso ao nascer mostrou-se associado positivamente tanto com a circunferência da cintura quanto do quadril. A mudança substancial nos coeficientes de regressão após ajuste para IMC na idade adulta sugere que o crescimento pós-natal afeta fortemente a adiposidade central, enquanto que o peso ao nascer parece não ter um efeito independente. Finalmente, investigou-se os efeitos do peso ao nascer, crescimento linear e ganho de peso, desde o nascimento até a idade adulta, sobre VFT e SAFT aos 30 anos de idade. Ambos VFT e SAFT mostraram-se associados positivamente com o peso e o ganho de peso condicional em homens e mulheres, VFT em todas as idades a partir dos 2 anos de idade e SAFT em todas as idades, desde o nascimento. Entre as mulheres, a altura na infância mostrou-se inversamente relacionada com VFT, mas positivamente relacionada com SAFT. Nos homens, não foram encontradas associações significativas entre a altura na infância e os compartimentos de gordura abdominal. Em ambos os sexos, o déficit de altura para a idade aos 2 anos pareceu limitar a acumulação de SAFT, mas não de VFT. As mulheres que tiveram restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) apresentaram maior VFT e, entre elas, observou-se uma influência mais forte do ganho de peso nos primeiros dois anos sobre o VFT, quando comparadas àquelas que não tiveram RCIU. De modo geral, os achados reforçam as vantagens de nascer com um peso adequado, assim como os riscos do ganho de peso rápido em relação ao crescimento linear, especialmente depois da janela crítica dos primeiros 1.000 dias.

FRANÇA, Giovanny Vinícius Araújo de. **Visceral and subcutaneous abdominal fat in adults aged 30y: characteristics and determinants.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas (UFPel).

Central fat accumulation, and in particular intra-abdominal or visceral fat depots, has been identified as an independent risk factor for insulin resistance, cardiovascular diseases and hypertension. In 2012-13, all members of the 1982 Pelotas (birth) cohort study were sought and 3,701 subjects were examined. The follow up rate was 68%. Valid data on visceral (VFT) and subcutaneous abdominal fat (SAFT) thicknesses were obtained by ultrasound from 3,493 participants (1,724 men and 1,769 women) aged 29-31y. The present thesis comprises three scientific publications. Firstly, we studied the associations between genomic ancestry, socioeconomic position and abdominal fat depots. Use of genomic ancestry markers in this uniquely admixed population allowed separate investigation of independent genetic and social influences. African ancestry was associated with lower visceral and subcutaneous abdominal adiposity, particularly in men, while higher educational level was associated with lower visceral fat in men and women, but not with subcutaneous fat. Secondly, we performed a systematic literature review on the associations between birth size and abdominal adiposity in adults, while also investigating the role of adjustment for body mass index (BMI). Birth weight tends to be associated with larger adult size in general, including both waist and hip circumferences. The substantial changes in

coefficients after adjustment for adult BMI suggests that post-natal growth strongly affects relative central adiposity, whereas BW per se does not play a role. Finally, we investigated the effects of birth weight, linear growth, and relative weight gain from birth to adulthood on VFT and SAFT at age 30y. Both VFT and SAFT showed positive associations with weight and conditional relative weight gain in both men and women, VFT at all ages from 2y and SAFT at all ages from birth. In women, height in infancy was inversely related to VFT but positively related to SAFT. In men, height was not related to either outcome. In men and women, stunting at age 2y appeared to limit the accumulation of SAFT but not VFT. Women born with intrauterine growth restriction (IUGR) had greater VFT and a stronger positive influence of infant weight gain 0-2y on VFT than non-IUGR women. In terms of policy implications, our findings reinforce the advantages of being born with an appropriate birth weight, and the hazards of rapid postnatal gains in weight relative to linear growth, particularly after the critical window of the first 1,000 days.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	XIV
PROJETO DE PESQUISA.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 COMPOSIÇÃO CORPORAL: EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO.....	9
2.2 OBESIDADE GERAL E OBESIDADE ABDOMINAL.....	14
2.3 O TECIDO ADIPOSEO ABDOMINAL	15
2.3.1 Métodos para mensuração da gordura abdominal e seus componentes.....	18
2.4 A ADIPOSIDADE AO LONGO DA VIDA	20
2.4.1 Abordagem da epidemiologia do ciclo vital.....	21
2.4.2 Revisão de literatura.....	23
2.4.2.1 Período pré-natal: fatores maternos e paternos.....	28
2.4.2.2 Tamanho ao nascer: peso e comprimento.....	29
2.4.2.3 Amamentação e alimentação na infância.....	33
2.4.2.4 Ganho de peso na infância	33
2.4.2.5 Características demográficas e socioeconômicas.....	35
2.4.2.6 Considerações sobre a revisão.....	37
2.4.3 Modelo conceitual	38
3. JUSTIFICATIVA	39
4. OBJETIVOS	41
4.1 GERAL.....	41
4.2 ESPECÍFICOS	41
5. HIPÓTESES.....	43
6. MÉTODO	44
6.1 DELINEAMENTO E JUSTIFICATIVA PARA SUA ESCOLHA.....	44
6.2 POPULAÇÃO ALVO	45
6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45

6.4 DEFINIÇÃO DO DESFECHO	45
6.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	46
6.6 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	49
6.6.1 <i>Ultrassonografia abdominal</i>	50
6.7 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA.....	52
6.8 SELEÇÃO E TREINAMENTO DA EQUIPE	54
6.9 LOGÍSTICA DO ACOMPANHAMENTO DE 2012.....	54
6.10 PROCESSAMENTO DE DADOS.....	55
6.11 ANÁLISE DE DADOS	56
6.12 ASPECTOS ÉTICOS	59
6.13 CRONOGRAMA.....	60
6.14 FINANCIAMENTO	60
6.15 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
 RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO	 105
RELATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE - ULTRASSONOGRAFIA.....	138
MODIFICAÇÕES NO PROJETO.....	156
ARTIGO 1: <i>GENOMIC ANCESTRY AND SOCIOECONOMIC POSITION INDEPENDENTLY INFLUENCE VISCERAL AND SUBCUTANEOUS ABDOMINAL FAT IN A BRAZILIAN ADMIXED POPULATION</i>	160
ARTIGO 2: <i>SIZE AT BIRTH AND ABDOMINAL ADIPOSITY IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS</i>	196
ARTIGO 3: <i>ASSOCIATIONS OF SIZE AT BIRTH, LINEAR GROWTH, AND RELATIVE WEIGHT GAIN THROUGHOUT LIFE WITH ABDOMINAL FAT DEPOTS IN ADULTHOOD: THE 1982 PELOTAS (BRAZIL) BIRTH COHORT STUDY</i>.....	225
COMUNICADO À IMPRENSA.....	258

APRESENTAÇÃO

A presente tese foi elaborada de acordo com os moldes regimentais adotados pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Primeiramente, apresentamos a versão final do projeto de pesquisa que foi defendido em Outubro de 2012, tendo sido incorporadas as sugestões da banca de qualificação. Em seguida, encontra-se o relatório de trabalho de campo do acompanhamento de 2012-13 da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, ressaltando-se as informações relevantes para esta tese. Apresenta-se, ainda, o relatório de controle de qualidade dos dados de ultrassonografia, que constituem os desfechos da presente tese.

Três artigos compõem este volume. O primeiro é intitulado “*Genomic ancestry and socioeconomic position independently influence visceral and subcutaneous abdominal fat in a Brazilian admixed population*” e apresenta uma descrição das medidas de adiposidade abdominal coletadas, investigando-se associações com a ancestralidade e da posição socioeconômica. Este artigo será submetido ao periódico *Obesity*.

O segundo artigo da tese é uma revisão sistemática e metanálise intitulada “*Size at birth and abdominal adiposity in adults: a systematic review and meta-analysis*”, que foi publicada no periódico *Obesity Reviews*. A versão final do artigo e o material suplementar disponível são apresentados, no formato adotado pela revista científica.

O terceiro artigo foi produzido a partir de dados coletados pela coorte de nascimentos de Pelotas ao longo de 30 anos, investigando-se as associações de

medidas ao nascer e crescimento pós-natal com a adiposidade abdominal na idade adulta. O artigo intitula-se “*Associations of size at birth, linear growth, and relative weight gain throughout life with abdominal fat depots in adulthood: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study*” e será submetido ao *International Journal of Epidemiology*.

Ao final, apresentamos um comunicado à imprensa com os principais resultados do estudo, que será disponibilizado aos meios de comunicação para divulgação.

PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-
GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
EPIDEMIOLOGIA



PROJETO DE PESQUISA

GORDURA ABDOMINAL SUBCUTÂNEA E VISCERAL AOS 30 ANOS: CARACTERIZAÇÃO E DETERMINANTES

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL

Giovanny Vinícius Araújo de França

Pelotas – RS

2012

GIOVANNY VINÍCIUS ARAÚJO DE FRANÇA

**GORDURA ABDOMINAL SUBCUTÂNEA E VISCERAL AOS 30
ANOS: CARACTERIZAÇÃO E DETERMINANTES**

COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL

Projeto de Pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Epidemiologia do Ciclo Vital).

Orientador: Cesar Gomes Victora

Pelotas – RS

2012

RESUMO

Pretende-se realizar um estudo epidemiológico para avaliação da gordura corporal aos 30 anos, a fim de descrever a distribuição da adiposidade abdominal e seus componentes, visceral e subcutâneo, e analisar seus determinantes precoces. A coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 constitui uma valiosa fonte de informações para este estudo, por ter coletado prospectivamente dados desde o nascimento dos participantes. Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal, com foco na visita a ser realizada em 2012, tendo os participantes da coorte 30 anos de idade. Será utilizada a ultrassonografia para medir a espessura do tecido adiposo subcutâneo abdominal (TAAS) e a espessura do tecido adiposo visceral (TAAV). Serão coletadas imagens de ultrassonografia por técnicos treinados e padronizados, sendo estimados os erros técnicos de medida intra e interobservadores. Pretende-se coletar as variáveis contemporâneas relativas a: escolaridade, renda familiar, hábito de fumar, alimentação e prática de atividade física por meio de questionário semi-estruturado. Além disso, os participantes realizarão exames de antropometria, Bod Pod®, DXA e 3D *Photonic scanner*. Em relação aos determinantes precoces, pretende-se enfatizar a associação dos componentes da gordura abdominal com o peso ao nascer, a ordem de nascimento e o crescimento em diferentes fases da vida (primeiro ano de vida, dos 12-24 meses, 24-48 meses). Os aspectos metodológicos do estudo e logística de campo seguirão o projeto geral da coorte.

ARTIGOS PLANEJADOS

1. Distribuição da gordura abdominal aos 30 anos segundo características contemporâneas: demográficas, socioeconômicas, nutricionais e comportamentais.
2. Determinantes precoces da distribuição de gordura abdominal aos 30 anos, com ênfase no peso ao nascer, ordem de nascimento e crescimento em diferentes fases da vida (primeiro ano de vida, dos 12-24 meses, 24-48 meses).
3. Tamanho ao nascer (peso e comprimento), crescimento precoce e adiposidade abdominal no adulto: uma revisão sistemática.

DEFINIÇÃO DE TERMOS E ABREVIATURAS

BPN	Baixo peso ao nascer – peso ao nascer <2.500 gramas
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência da cintura
CQ	Circunferência do quadril
IGT	Índice de gordura do tronco = prega cutânea subscapular/tricipital
IMC	Índice de massa corporal = peso/altura ² (kg/m ²)
Obesidade	IMC ≥30 kg/m ²
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino – peso ao nascer abaixo do percentil 10 na curva de peso para a idade gestacional (curva de Williams)
RCQ	Razão cintura-quadril
Sobrepeso	IMC ≥25 kg/m ²
TAAS	Tecido adiposo abdominal subcutâneo
TAAV	Tecido adiposo abdominal visceral (intraperitoneal)

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição anormal ou acúmulo excessivo de tecido adiposo, tradicionalmente definida a partir do Índice de Massa Corporal (IMC). Apresenta prevalência crescente em todo o mundo, mesmo em países onde a subnutrição ainda persiste (1).

O IMC tem se mostrado um forte preditor de mortalidade geral, especialmente fora do intervalo ideal de 22,5 a 25,0 kg/m² (2). Apesar de estudos longitudinais sugerirem que a obesidade é um preditor importante de doenças cardiovasculares, há também evidências de ausência de associação ou, ainda, de uma associação inversa, caracterizando o chamado “paradoxo da obesidade” (3, 4). Isso acontece porque o IMC reflete tanto a massa gorda quanto a massa magra, sendo um índice inadequado para estudar a distribuição regional da gordura corporal (5).

Os riscos de morbimortalidade associados à massa magra e à massa gorda são distintos (6, 7). O acúmulo de gordura na região abdominal, estimado a partir da circunferência da cintura, tem sido apontado como um preditor de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, sendo um fator de risco independente da gordura total do corpo (8-10).

Avanços tecnológicos nos métodos para avaliação da composição corporal permitiram caracterizar a distribuição da gordura corporal, não apenas quanto à região (central ou periférica), como também em termos de sua localização subcutânea ou visceral. O acúmulo de tecido adiposo abdominal visceral (TAAV) tem se mostrado associado a distúrbios metabólicos e alterações aterogênicas, o que não se evidencia para o tecido adiposo subcutâneo (11, 12). No entanto, há

controvérsias em relação ao mecanismo pelo qual a gordura visceral conferiria maior risco do que a gordura subcutânea (10).

Particularmente nas últimas décadas, evidências epidemiológicas vêm sendo acumuladas associando exposições precoces à saúde na vida adulta. Dentre os preditores e desfechos explorados, destaca-se a influência da nutrição precoce (13-15) e dos fatores sociais (16) no início da vida sobre a ocorrência de doenças crônicas. Nesse contexto, pretende-se realizar um estudo epidemiológico para avaliação da gordura corporal aos 30 anos, a fim de descrever a distribuição da adiposidade abdominal e seus componentes, visceral e subcutâneo, e analisar seus determinantes precoces.

2. MARCO TEÓRICO

Para a redação do projeto, foram realizadas diversas buscas não sistemáticas para diferentes tópicos, priorizando-se as revisões de literatura, os artigos mais citados a partir das bases de dados PubMed e *Web of Science* e aqueles considerados clássicos relacionados ao tema em estudo. Inicialmente, será apresentada uma revisão a respeito da evolução do conhecimento sobre a composição corporal. Na seção seguinte, serão discutidas as definições e epidemiologia da obesidade, especialmente a abdominal. Em seguida, abordaremos o tecido adiposo abdominal e os métodos para sua mensuração. Por fim, será discutida a adiposidade ao longo da vida, sob a perspectiva da epidemiologia do ciclo vital, enfatizando-se a relevância dos determinantes precoces da adiposidade abdominal.

2.1 Composição corporal: evolução do conhecimento

A Figura 1 esquematiza a evolução do conhecimento sobre os métodos de mensuração da composição corporal. A antropometria é definida como um conjunto de técnicas padronizadas para mensuração do corpo humano. Alphonse Bertillon, em 1883, foi o primeiro a usar o termo “antropometria física” para descrever um grupo de medidas em um sistema de classificação (17). Os primeiros conjuntos de dados com medidas de altura de indivíduos datam do século XVIII, provenientes de academias militares e orfanatos de Viena (18).

A divisão do peso corporal (Kg) pela altura ao quadrado (m^2) foi introduzida por Adolphe Quetelet em 1832 e ficou conhecida como o “índice de Quetelet”. Mais de um século depois, Ancel Keys e colaboradores (19), estudando índices de peso/altura como medidas de adiposidade, demonstraram que o índice de Quetelet era o que melhor se correlacionava com dobras cutâneas e medidas de densidade corporal, passando a ser conhecido como índice de massa corporal (IMC) (20-22). Além de estar fortemente correlacionado com o peso, o IMC mostrava-se consistentemente independente da altura, passando a ser considerado um índice de escolha para estudos epidemiológicos (23). Assim, o IMC tornou-se a pedra angular do sistema de classificação da obesidade (24).

Assim como o peso corporal, o IMC é apenas um *proxy* da gordura corporal (25). Até o início do século XX, a análise da composição corporal ainda era feita através da dissecação de cadáveres, considerado o único método direto para mensuração dos principais componentes do corpo humano (20). Behnke et al. (26) e Brozek (27) realizaram estudos pioneiros, indicando a pesagem hidrostática como método “padrão-ouro” para os demais métodos indiretos e levando à

aceitação de um modelo de dois componentes como base para estudos da composição corporal: a massa gorda, constituída por toda a gordura do corpo; e a massa magra, que contém todos os tecidos restantes (28).

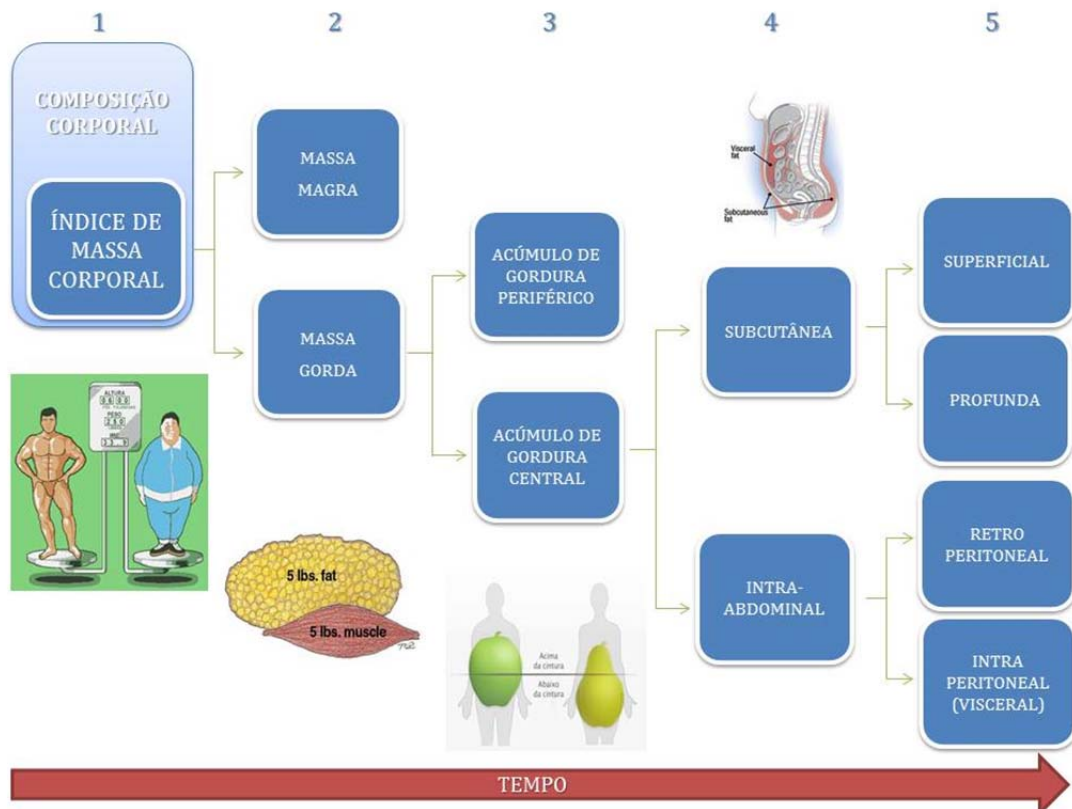


Figura 1. Esquema da evolução do conhecimento sobre os métodos de mensuração da composição corporal.

Na década de 1940, Vague(29) apresentou observações clínicas sugerindo que a topografia do tecido adiposo seria uma característica relevante para a relação entre a obesidade e outras doenças. O acúmulo de tecido adiposo na parte inferior do corpo (ginecóide) seria menos prejudicial para a saúde do que o acúmulo na região central (andróide), em termos do risco de diabetes, aterosclerose e outras doenças (30-32).

Como consequência da evolução do conhecimento, os estudos atuais que abordam a distribuição da gordura corporal o fazem não apenas por meio de antropometria (circunferências da cintura e do quadril, razão cintura-quadril, circunferência da coxa, etc.), mas também por métodos de imagem (33, 34), capazes de diferenciar os componentes da gordura da região central do corpo.

A partir de estudos realizados nas últimas décadas (35-37), o tecido adiposo abdominal deixou de ser visto como um compartimento único e homogêneo. Na realidade, apresenta depósitos regionais específicos, com diferentes funções biológicas (38-43). No Quadro 1, apresenta-se a evolução histórica dos tipos de avaliação da composição corporal, seus métodos de mensuração e prognósticos associados.

Quadro 1. Tipo de avaliação e prognóstico de métodos utilizados para avaliar a composição corporal de acordo com a evolução do conhecimento.

TIPO DE AVALIAÇÃO	MÉTODOS DE MENSURACAO	PROGNÓSTICO
Índice de massa corporal (IMC) (21)	Peso (Kg) e altura (m) $IMC = \text{peso(Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$	Estudos sugerem que a relação entre o IMC e a mortalidade é descrita por meio de uma curva com forma de U ou J, sendo que o IMC considerado “ótimo” varia conforme sexo e idade (44). Obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$): associada ao risco aumentado de mortalidade geral e DCV (45). Está associada, ainda, com a maior ocorrência de fatores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia (46).
Massa magra e massa gorda (26)	Hidrodensitometria Bioimpedância elétrica Contagem de ^{40}K Diluição com água radioativa	Massa magra: relação inversa com a mortalidade geral (47, 48); associada com a competência imune, o funcionamento do organismo e maior sobrevida (49). Massa gorda: relação direta com a mortalidade geral e tem papel importante como preditor de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes e resistência à insulina (50).
Localização da gordura (central ou periférica) (29)	CC, CQ, DXA	Acúmulo de gordura na região do tronco ou abdômen: aumenta a incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares, independente da massa corporal (30-32).

Quadro 1. Tipo de avaliação e prognóstico de métodos utilizados para avaliar a composição corporal de acordo com a evolução do conhecimento.

(continuação)

TIPO DE AVALIAÇÃO	MÉTODOS DE MENSURAÇÃO	PROGNÓSTICO
Gordura abdominal (TAAS e TAAV) (51)	Ressonância magnética Tomografia computadorizada Ultrassonografia	Tecido adiposo abdominal subcutâneo (TAAS): possui maior massa total quando comparado ao TAAV, podendo ter papel tão importante quanto o TAAV na relação entre adiposidade central e dislipidemias, resistência à insulina, diabetes e doenças cardiovasculares (52). Tecido adiposo abdominal visceral (TAAV): aumenta o risco de alterações metabólicas como a resistência à insulina e dislipidemias. Autores sugerem a existência de uma “síndrome de gordura visceral”, que engloba o acúmulo de gordura visceral, intolerância à glicose, hiperlipidemia e hipertensão (53-55).

Wang et al. (56) propuseram um modelo da composição corporal organizado em cinco níveis de complexidade: atômico, molecular, celular, sistêmico e corporal (Figura 2). Pode-se estudar a composição corporal também a partir de compartimentos, segundo descrito por Ellis (28). O modelo mais simples, com dois compartimentos, divide o corpo em massa magra e massa gorda. Os modelos subsequentes vão adicionando componentes, podendo ser de multi-compartimentos. Essa classificação é apresentada no Painel 1, que oferece informações complementares sobre esses modelos de composição corporal.

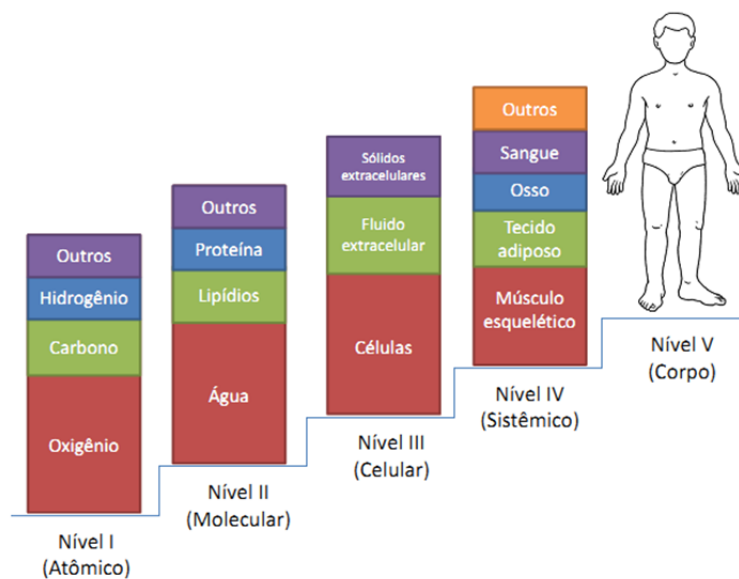


Figura 2. Modelo da composição corporal em cinco níveis adaptado de Wang et al. (1992) (56).

Painel 1. Modelos de composição corporal (28)

Modelo de dois compartimentos: divide o corpo em duas partes. Distingue-se a massa gorda e todos os outros tecidos remanescentes são agrupados, sendo denominados como massa livre de gordura. Devido à dificuldade de se estimar a quantidade de massa gorda, pode-se determinar o total de massa livre de gordura e definir a massa gorda indiretamente como o resultado da subtração do peso corporal pela massa livre de gordura.

Modelo de três compartimentos: inclui no modelo de dois componentes a medida do total de água corporal, obtida geralmente a partir de um método de diluição isotópica. A massa livre de gordura é dividida em duas partes: o conteúdo de água e os sólidos remanescentes (predominantemente proteínas e minerais).

Modelo de quatro compartimentos: para expandir um modelo de três compartimentos para o de quatro é preciso adicionar uma medida acurada dos compartimentos de proteína e minerais, sendo que o conteúdo mineral ósseo pode ser medido a partir de DXA. Outra alternativa seria dividir a massa livre de gordura em três compartimentos: massa de células do corpo, fluido extracelular ou água e sólidos extracelulares.

Modelo de multi-compartimentos: ao modelo de quatro compartimentos podem ser adicionados outros componentes, como a mensuração de carbono e do hidrogênio corporais.

2.2 Obesidade geral e obesidade abdominal

A obesidade é uma condição anormal ou acúmulo excessivo de tecido adiposo (1). Tradicionalmente, é definida a partir do índice de massa corporal (IMC), sendo considerados obesos os indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (1, 57-59). Tem etiologia multifatorial, originando-se a partir de fatores biológicos, genéticos e ambientais (60). A Tabela 1 apresenta a classificação do estado nutricional proposta pela Organização Mundial de Saúde para adultos de ambos os sexos (1, 61).

A obesidade abdominal é definida como o acúmulo de gordura na região abdominal, que resulta em aumento da circunferência da cintura (CC). É um dos componentes da síndrome metabólica, de acordo com o critério do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (62). Considera-se com obesidade abdominal homens e mulheres com $CC > 102 \text{ cm}$ e $CC > 88 \text{ cm}$, respectivamente (63, 64).

A razão cintura-quadril (RCQ) também é utilizada como um indicador de obesidade abdominal (9, 65, 66). Homens e mulheres com $RCQ \geq 0,90 \text{ cm}$ e $\geq 0,85 \text{ cm}$, respectivamente, apresentam risco elevado de complicações metabólicas (64).

Tabela 1. Pontos de corte propostos pela Organização Mundial de Saúde para classificação do estado nutricional (1, 61).

IMC (Kg/m^2)	Classificação
$< 18,5$	Baixo peso
$18,5 - 24,9$	Eutrofia
$25,0 - 29,9$	Sobrepeso (Obesidade grau 1)
$30,0 - 39,9$	Obesidade (Obesidade grau 2)
$\geq 40,0$	Obesidade mórbida (Obesidade grau 3)

Fonte: WHO Expert Committee on Physical Status (1995)⁽⁶¹⁾.

Na América Latina (67), estima-se que a prevalência de obesidade abdominal é de 45,8% entre indivíduos aparentemente saudáveis na faixa etária de 18 a 65 anos. No Brasil, estudo realizado em Pelotas-RS (68) no ano de 2010 encontrou prevalência de 30%, a partir da circunferência da cintura e considerando os pontos de corte de CC>88cm para mulheres e CC>102cm para homens. Entre os anos de 2000 e 2010 houve redução significativa da prevalência entre as mulheres, passando de 38,7% para 34,5%. No mesmo período, a prevalência se manteve estável entre os homens.

Estudos realizados na população brasileira mostram que a prevalência de obesidade abdominal é maior entre as mulheres e em pessoas casadas ou vivendo em união, além de aumentar com o avançar da idade (69, 70). Os achados não são consistentes quanto à relação entre a obesidade abdominal e o consumo de bebida alcoólica e a prática de atividade física (70, 71). A associação com a escolaridade e a renda parece ser modificada pelo sexo (71).

2.3 O tecido adiposo abdominal

O tecido adiposo abdominal é constituído por distintos depósitos anatômicos: a gordura subcutânea (tecido adiposo abdominal subcutâneo, ou TAAS), localizada logo abaixo da pele e que pode ser dividida em anterior/posterior ou superficial/profunda; e a gordura intra-abdominal, que se divide em intraperitoneal e retroperitoneal. A gordura intraperitoneal, também conhecida como visceral (tecido adiposo abdominal visceral, ou TAAV), é composta pelas gorduras mesentérica e omental (72).

Estima-se que os homens apresentam de 15 a 18% do total de gordura corporal armazenado dentro da cavidade abdominal, mais do que o encontrado entre mulheres (7-8%) (40, 73). Indivíduos com valores similares de IMC e percentual de gordura corporal podem apresentar quantidades de gordura intra-abdominal significativamente diferentes (74).

A quantidade de gordura visceral aumenta com a idade em ambos os sexos, independente do estado nutricional. Em homens, parece haver uma relação linear entre a idade e o volume de gordura visceral. Já entre as mulheres, ocorre uma redistribuição da gordura abdominal ao longo da vida, com tendência de acúmulo de gordura visceral após a menopausa (75).

Há evidências de que o tecido adiposo não é apenas especializado no armazenamento e mobilização de lipídios, mas também funciona como um órgão endócrino. Libera numerosas citocinas e moléculas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) (76). A proteína C-reativa (PCR), uma proteína hepática de fase aguda associada ao risco cardiovascular, apresenta-se em níveis elevados em indivíduos com acúmulo de TAAV (76, 77).

O TAAV apresenta um sistema de drenagem venosa direto para o fígado, pela veia porta, enquanto que o tecido retroperitoneal drena para a circulação sistêmica (73). Os adipócitos intraperitoneais, quando hipertrofiados, são resistentes ao efeito antilipolítico da insulina. A lipólise acentuada leva a um maior fluxo de ácidos graxos não-esterificados para o fígado, prejudicando seu funcionamento e aumentando a produção hepática de glicose (78).

O processo de acumulação de gordura varia conforme o estilo de vida. Em indivíduos sedentários, fumantes e com genótipo desfavorável, o excedente de

triacilglicerol tende a se depositar em locais indesejáveis, como o fígado, o coração, o músculo esquelético e o TAAV. Esse fenômeno caracteriza uma disfunção do organismo, descrito como o *modelo do acúmulo de gordura ectópica* (78) apresentado na Figura 3. Por outro lado, em indivíduos sem estes fatores de risco, essa energia extra é canalizada para o tecido adiposo subcutâneo, o qual é sensível à insulina e, portanto, protege o indivíduo contra o desenvolvimento de alterações metabólicas.

Há controvérsias na literatura quanto à influência do TAAS sobre o risco de doenças. Em populações não-caucasianas, esse compartimento mostrou-se um preditor importante de alterações metabólicas adversas (36, 79-81). Em oposição, estudos recentes mostraram efeito protetor para a resistência à insulina ou mesmo ausência de associação entre indivíduos obesos (82, 83).

Os diferentes compartimentos do TAAS também parecem ser distintos em relação à associação com parâmetros cardiometabólicos. Cerca de três-quartos do TAAS profundo se encontra na metade posterior da parede abdominal (84), mostrando uma forte correlação com a resistência à insulina. Já a camada superficial parece apresentar efeito cardiometabólico benéfico em indivíduos com diabetes tipo 2 (84, 85). A camada posterior de gordura subcutânea é constituída majoritariamente de tecido profundo e, em consequência disso, mostra-se mais fortemente associada com a resistência à insulina (84, 86).

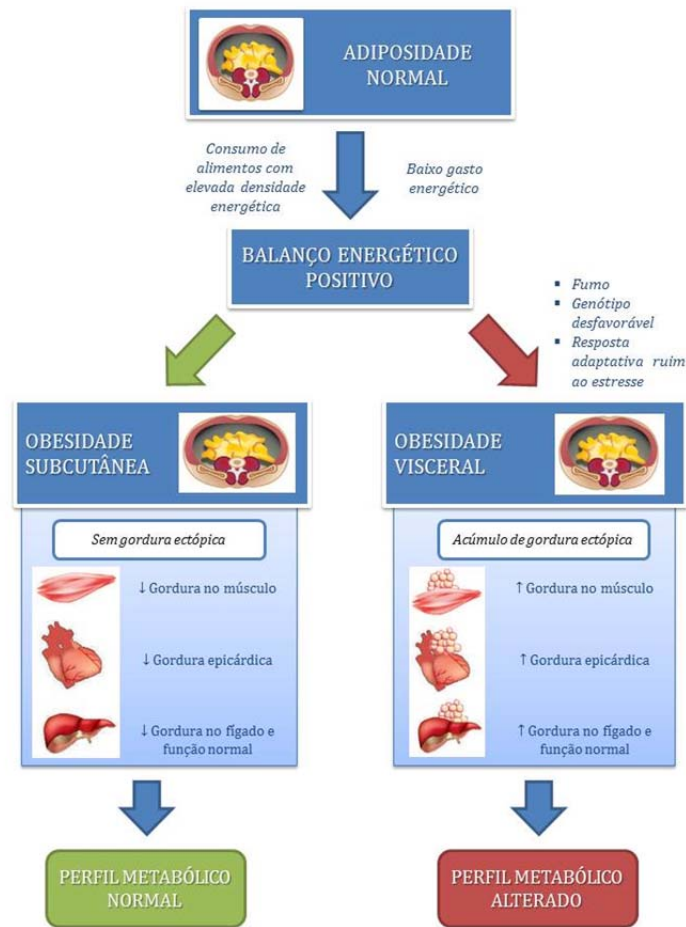


Figura 3. Modelo do acúmulo de gordura ectópica adaptado de Deprés & Lemieux (78).

2.3.1 Métodos para mensuração da gordura abdominal e seus componentes

A gordura abdominal pode ser avaliada por meio de métodos antropométricos (circunferência da cintura e do quadril) e de imagem (ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia). A antropometria é largamente utilizada em estudos epidemiológicos por não ser invasiva, relativamente barata, útil e portátil no trabalho de campo (87). A

circunferência da cintura (CC) e a *razão cintura-quadril (RCQ)* têm sido amplamente utilizadas como indicadores de obesidade abdominal (9, 88-90).

A CC é medida na menor curvatura da cintura, na altura do umbigo ou no ponto médio entre a margem inferior da última costela palpável e o topo da crista ilíaca (64, 91). A CQ é medida na maior circunferência das nádegas e, associada à CC, permite calcular a razão cintura-quadril (RCQ) (64). Apesar de suas vantagens em relação à CC, a RCQ é mais difícil de ser obtida e menos confiável que a medida da CC (9). O diâmetro abdominal sagital também é um *proxy* da obesidade visceral, medido na menor circunferência da cintura, sendo portanto a menor distância da parte dorsal até a parte superior do abdome.

Uma ferramenta recentemente utilizada com finalidades científicas é a *varredura em três dimensões* realizada com o *3D Photonic Scanner*, utilizada para mensuração antropométrica de modo digital (92). Consiste em uma forma sofisticada de reconstruir a topografia corporal, permitindo identificar o tamanho e a forma abdominais (93).

Outros métodos modernos são utilizados para avaliação da composição corporal, mas não produzem medidas específicas da obesidade abdominal. Estes incluem (28): mensurações da densidade e volume corporais; métodos de diluição; métodos de impedância bioelétrica; pletismografia por deslocamento de ar; e absorciometria de feixe duplo (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*). Este último permite estimar o percentual de gordura localizada na região abdominal (94, 95), mas não produz uma estimativa direta dos componentes da gordura abdominal.

A *tomografia computadorizada* é considerada padrão-ouro para quantificação da adiposidade visceral, por sua capacidade de discriminar seus componentes fornecendo medidas acuradas e confiáveis (75). A *ressonância*

magnética apresenta resultados similares à tomografia, com boa reprodutibilidade para o volume de tecido adiposo, tanto visceral quanto subcutâneo (96, 97). No entanto, ambos os métodos são de alto custo e a tomografia expõe os indivíduos à radiação ionizante, o que restringe a sua utilização a centros de pesquisas e hospitais, em detrimento da prática clínica e estudos epidemiológicos (98, 99).

Devido a estas limitações, a *ultrassonografia* tem sido utilizada como uma excelente alternativa em estudos populacionais (9). Armellini et al (41) foram os primeiros a utilizar este método para estudar a gordura visceral em mulheres obesas. É precisa, segura e prática, podendo ser repetida quantas vezes se fizer necessário (100). Tem sido utilizada em estudos epidemiológicos para mensuração da espessura visceral e de gordura subcutânea, apresentando coeficiente de correlação com medidas de tomografia computadorizada da ordem de 0,6 a 0,8 (101-105).

2.4 A adiposidade ao longo da vida

A obesidade é uma condição multifatorial, cujo desenvolvimento é influenciado por fatores biológicos, genéticos, sociais e ambientais (60). Nesse sentido, a abordagem da epidemiologia do ciclo vital pode contribuir para o estudo de sua natureza e etiologia, tendo como foco a relação entre exposições precoces e adiposidade ao longo da vida. Na seção seguinte será apresentada uma breve introdução às teorias sobre a origem precoce das doenças, que embasam a ideia de que as exposições no início da vida podem influenciar a ocorrência de desfechos na idade adulta.

2.4.1 Abordagem da epidemiologia do ciclo vital

Os efeitos em longo prazo de exposições precoces sobre a saúde são objeto de estudo da epidemiologia do ciclo vital. Uma discussão detalhada desta abordagem está fora do escopo do presente projeto e pode ser encontrada em diversas publicações (106-109). No entanto, abordaremos alguns conceitos chave que serão importantes para a discussão dos determinantes precoces da adiposidade.

No início do século XX, Sigmund Freud (110) foi pioneiro ao sugerir que exposições precoces determinam distúrbios mentais na fase adulta. Esta ideia foi expandida por René Dubos (111), com sua proposta do *“freudianismo biológico”*, tendo como objeto de estudo o efeito de experiências precoces sobre a saúde e comportamento humanos.

Na década de 1980, Barker e colaboradores publicaram uma série de trabalhos (112-115) enfocando as relações entre exposições precoces e desfechos na vida adulta, especialmente a morbimortalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). A partir destes estudos surgiu a *“hipótese da origem precoce das doenças no adulto”*, também conhecida como a *“hipótese de Barker”* (13, 116), que postula que condições adversas no início do desenvolvimento, especialmente na vida intrauterina, podem provocar mudanças fisiológicas e metabólicas que aumentam o risco de ter doenças na idade adulta (15).

A ideia de que existem *períodos críticos* para a etiologia das doenças constitui a base para a hipótese da origem precoce das doenças (14, 15, 107, 117). Exposições precoces durante uma limitada janela de tempo, ou período crítico, teriam efeito sobre a estrutura e função dos órgãos, tecidos ou sistemas,

provocando alterações adversas ou protetoras que não podem ser modificadas posteriormente. A noção de *programação biológica* está implícita nesse processo. Os *períodos sensíveis* também se caracterizam por rápidas mudanças, mas em contraste aos *períodos críticos*, as alterações ocorridas seriam modificáveis ou até mesmo reversíveis em etapas posteriores (107).

Estudos evidenciando os determinantes precoces da intolerância à glicose (118) e síndrome metabólica (119) conduziram à postulação da *hipótese do fenótipo poupador*, proposta na década de 90 (120). Segundo essa hipótese, a desnutrição intrauterina – evidenciada pelo baixo peso ao nascer - induziria no feto um processo de adaptação, de modo a manter altos níveis de glicose no sangue para beneficiar o cérebro em detrimento do crescimento muscular. As alterações metabólicas resultantes do processo seriam permanentes, ocasionando diversas doenças no adulto (15, 121, 122).

Ainda na década de 90, Dietz (123, 124) sugeriu a existência de períodos críticos para o desenvolvimento da obesidade. Estes incluiriam a gestação, a primeira infância, o período entre os cinco e sete anos de idade (quando ocorre o rebote de adiposidade) e a adolescência. Nestas faixas etárias, a obesidade poderia provocar mudanças substanciais no organismo, aumentando o risco de persistir ao longo da vida. Além disso, indivíduos que passaram por uma restrição de crescimento e são, posteriormente, expostos a uma ingestão excessiva de energia, apresentam risco aumentado de desenvolver obesidade e suas complicações (60, 125-127).

Diversos trabalhos originais e revisões de literatura abordaram a relação entre exposições precoces e obesidade (60, 128-133). Uma série de artigos do grupo COHORTS mostrou que, em populações de renda média ou baixa (Brasil,

Guatemala, Índia, Filipinas e África do Sul), o crescimento intrauterino e nos dois primeiros anos de vida não aumenta substancialmente o risco de doenças crônicas no adulto, enquanto que o ganho de peso após os 2 a 4 anos de idade tem marcados efeitos negativos sobre a concentração de glicose, pressão arterial e perfil lipídico danoso (134-136). Estes achados salientam a importância do conceito de períodos críticos, pois os ganhos de peso em diferentes idades podem ter efeitos distintos sobre o risco de DCNT.

Apesar das diversas teorias resumidas acima, os mecanismos pelos quais os determinantes precoces levariam ao desenvolvimento da obesidade ainda não são conclusivos. É provável que as interações entre a RCIU, a nutrição na infância e fatores genéticos sejam elos importantes dessa cadeia, afetando o desenvolvimento da obesidade e da distribuição da gordura corporal (137). Recentes avanços na área de epigenética permitirão explorar, em um futuro próximo, mecanismos específicos para explicar o papel de determinantes precoces da obesidade (138, 139).

2.4.2 Revisão de literatura

A fim de identificar estudos sobre a relação entre os determinantes precoces e a adiposidade abdominal ao longo do ciclo vital, realizou-se uma revisão de literatura a partir de uma busca sistemática nas bases de dados do MEDLINE, LILACS, Scielo e *Web of Science*, utilizando termos com base no *Medical Subject Headings (MESH)* que constituíram a chave de busca: (BODY FAT DISTRIBUTION OR CENTRAL OBESITY OR VISCERAL OBESITY OR ABDOMINAL FAT) AND (LONGITUDINAL STUDY) AND (EXPOSURE).

Foram selecionados os seguintes termos referentes às exposições estudadas: *birthweight or birth weight, birth order, preterm or premature birth, early growth, childhood growth*. Todas as buscas foram restritas a estudos longitudinais e em humanos, incluindo artigos publicados desde a criação das bases de dados até julho de 2012. O processo de revisão é apresentado na Figura 4. Foi realizado por dois revisores independentes, utilizando-se a ferramenta EndNote® e limitado a estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol.

Inicialmente, gerou-se uma base de dados a partir de cada uma das chaves de busca, para cada exposição avaliada. Os revisores, separadamente, selecionaram os artigos para revisão dos *abstracts* a partir dos títulos. A fim de aumentar a sensibilidade da busca sistemática, nesse primeiro momento, foram incluídos todos os artigos sobre determinantes da adiposidade, geral ou abdominal. Foram selecionados para leitura também os artigos de revisão relacionados à obesidade e seus determinantes precoces.

Após a seleção pelos títulos, foram captados e lidos os *abstracts* dos artigos selecionados. Nesta etapa, foram separados para leitura dos artigos completos os estudos que:

- apresentassem no *abstract* algum dos termos definidos para obesidade abdominal (*body fat distribution, central obesity, visceral obesity, abdominal fat*) ou alguma medida de adiposidade abdominal;

- fizessem alguma menção à avaliação de determinantes precoces da obesidade abdominal ou citassem expressamente alguma das exposições de interesse: peso ao nascer, ordem de nascimento, prematuridade, crescimento precoce, crescimento ou ganho de peso na infância.

Para testar o valor preditivo negativo da seleção de artigos por seus títulos, uma amostra aleatória de 100 artigos não selecionados por este critério foi captada para um exame detalhado. Entre estes, apenas um artigo foi selecionado para a fase seguinte (leitura completa) e, após esta seleção, o artigo foi excluído por não preencher os critérios para inclusão na revisão sistemática.

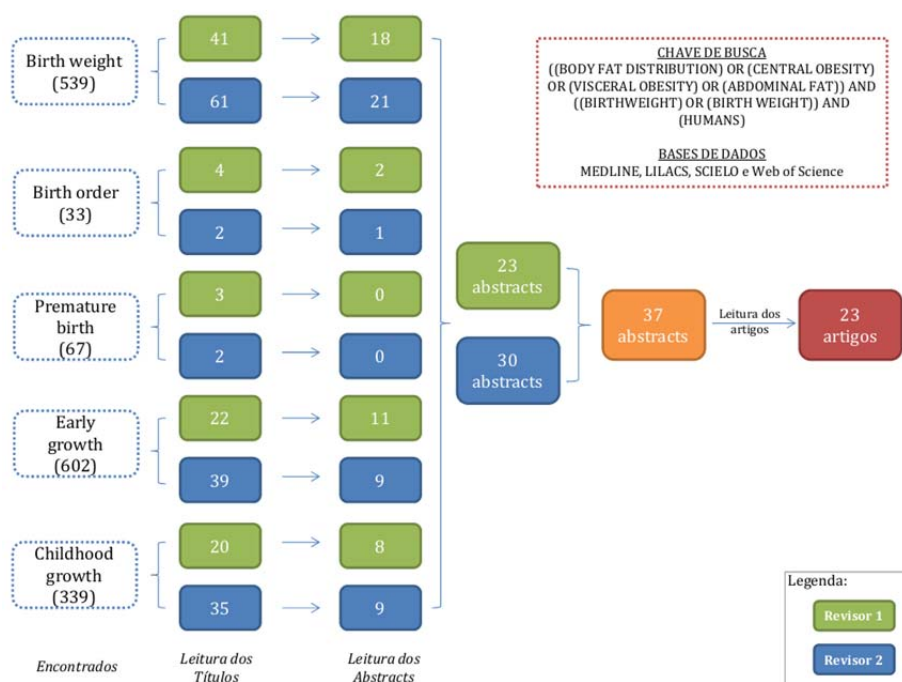


Figura 4. Fluxograma da busca sistemática nas bases de dados dos determinantes precoces da adiposidade abdominal.

Os revisores, em conjunto, avaliaram criticamente os artigos captados, tanto os originais como os de revisão. Foram examinadas também as referências citadas pelos artigos. Ao final, foram selecionados 23 artigos originais, que constituirão o terceiro artigo da tese (revisão sistemática) e encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Descrição dos 23 estudos selecionados na revisão de literatura sobre determinantes precoces da adiposidade abdominal

Autor	Local	Delineamento e Amostra	Número e sexo de indivíduos avaliados	Desfecho	Exposições
Brown et al (2009) ⁽¹⁴⁰⁾	Índia	Coorte parte prospectiva e parte retrospectiva	140 homens e 146 mulheres	Índice de gordura do tronco e RCQ	Peso ao nascer
Byberg et al (2000) ⁽¹⁴¹⁾	Suécia	Coorte	1268 (aos 50 anos) e 734 (aos 70 anos) Homens	CC, CQ, Índice de gordura do tronco e RCQ	Peso ao nascer
Corvalán et al (2007) ⁽¹⁴²⁾	Guatemala	Coorte a partir de um estudo de intervenção	352 homens e 358 mulheres	Circunferência abdominal	Comprimento ao nascer, IMC ao nascer, mudanças no comprimento e no IMC
Dahly and Adair (2010) ⁽¹⁴³⁾	Filipinas	Coorte de nascimento prospectiva	970 homens	CC	Fumo materno na gestação, idade materna na gestação, ordem de nascimento
Demerath et al (2009) ⁽⁹⁴⁾	EUA	Coorte (Estudo Longitudinal Fels)	114 homens e 119 mulheres	Gordura abdominal, TAAV e TAAS	Peso ao nascer, ganho de peso de 0-2 anos, IMC materno pré-gestacional
Euser et al (2005) ⁽¹⁴⁴⁾	Alemanha	Coorte (Dutch national prospective follow-up study)	187 homens e 216 mulheres (todos nasceram com menos de 32 semanas de gestação)	CC e RCQ	Peso ao nascer e ganho de peso (do nascimento aos 3 meses de vida e dos 3 meses a 1 ano)
Gonzalez et al (2010) ⁽¹⁴⁵⁾	Pelotas, Brasil	Coorte de nascimentos de 1982	442 homens e 414 mulheres	CC, CQ, RCQ	Peso ao nascer, ganho de peso condicional (0-2 e 2-4 anos)
Kindblom et al (2009) ⁽¹⁴⁶⁾	Suécia	Coorte (Gothenburg Osteoporosis and Obesity Determinants Study)	612 homens	TAAV e TAAS	Mudanças no IMC padronizado (1-4 e 4-10 anos)
Kuh et al (2002) ⁽¹⁴⁷⁾	Grã-Bretanha	Coorte	2547 mulheres e 2815 homens	CC, CQ, RCQ	Peso ao nascer, Peso relativo à altura aos 7 anos, ocupação do pai
Laitinen et al (2004) ⁽¹⁴⁸⁾	Finlândia	Coorte de nascimentos	2841 homens e 2930 mulheres	Obesidade abdominal (RCQ > percentil 90)	Peso para idade gestacional, IMC aos 14 anos
Law et al (1992) ⁽¹⁴⁹⁾	Inglaterra	Coorte histórica	845 homens de Hertfordshire e 239 homens de Preston	RCQ	Peso ao nascer, peso com 1 ano de idade

Tabela 2. Descrição dos 23 estudos selecionados na revisão de literatura sobre determinantes precoces da adiposidade abdominal*(continuação)*

Autor	Local	Delineamento e Amostra	Número e sexo de indivíduos avaliados	Desfecho	Exposições
Leunissen et al (2009) ⁽¹⁵⁰⁾	Holanda	Coorte (PROGRAM study)	122 homens e 190 mulheres	RCQ e Razão entre a gordura do tronco e a gordura total	Peso e comprimento ao nascer
Li et al (2003) ⁽¹⁵¹⁾	Guatemala	Coorte	136 homens e 131 mulheres	RCQ	Peso e comprimento ao nascer
Loos et al (2002) ⁽¹⁵²⁾	Bélgica	Coorte retrospectiva	447 mulheres (238 pares de gêmeos)	RCQ	Peso ao nascer
McCarthy et al (2007) ⁽¹⁵³⁾	Reino Unido	Coorte de nascimento	361 homens e 318 mulheres	CQ e RCQ	Peso ao nascer
McNeely et al (2007) ⁽¹⁵⁴⁾	EUA	Coorte parte prospectiva e parte retrospectiva	58 homens e 33 mulheres	TAAV e TAAS	Peso ao nascer
Meas et al (2008) ⁽¹⁵⁵⁾	França	Coorte de base comunitária	401 homens e 450 mulheres	CC	Peso para a idade gestacional
Rasmussen et al (2005) ⁽¹⁵⁶⁾	Dinamarca	Coorte	74 homens	CC, CQ, RCQ	Peso ao nascer
Rolfe et al (2010) ⁽⁹⁵⁾	Inglaterra	Coorte de base populacional	437 homens e 655 mulheres	CC, gordura abdominal, TAAV e TAAS	Peso ao nascer
Sachdev et al (2005) ⁽¹⁵⁷⁾	Índia	Coorte de base populacional	886 homens e 640 mulheres	CC, CQ e RCQ	Peso ao nascer e mudança no IMC durante a infância
Schroeder et al (1999) ⁽¹⁵⁸⁾	Guatemala	Coorte a partir de um estudo de intervenção	161 homens e 372 mulheres (com déficit de altura/idade aos 3 anos de idade)	RCQ	Peso ao nascer e crescimento na infância
Silva et al (2010) ⁽¹⁵⁹⁾	Ribeirão Preto, Brasil	Coorte de Ribeirão Preto de 1978/1979.	2.063 adultos	CC	Peso ao nascer, situação socioeconômica no nascimento e renda familiar
Te Velde et al (2003) ⁽¹⁶⁰⁾	Holanda	Coorte	37 homens e 192 mulheres	RCQ	Peso ao nascer

Dos 23 artigos, 20 foram publicados na década precedente a essa revisão e oito são provenientes de coortes de países de renda média ou baixa (Brasil, Filipinas, Guatemala e Índia). As medidas mais utilizadas para mensuração da adiposidade foram a razão cintura-quadril (13 artigos) e a circunferência da cintura (8 artigos). Os tecidos adiposos abdominais, subcutâneo e visceral, constituíram o desfecho de dois e três artigos, respectivamente.

Nas próximas seções será resumida a literatura sobre exposições precoces e sua relação com a adiposidade, em especial a abdominal. A revisão está estruturada na seguinte ordem: período pré-natal, com foco nas características maternas e paternas; primeira infância, como foco nas características do nascimento; crescimento pós-natal, abordando o ganho de peso e alimentação na infância; e características demográficas e socioeconômicas, que podem impactar nos três momentos.

2.4.2.1 Período pré-natal: fatores maternos e paternos

Diversos estudos tem demonstrado a associação entre a idade da mãe e desfechos de saúde dos filhos (161-163). No entanto, identificou-se apenas um estudo que avaliou a associação entre a idade materna e a adiposidade abdominal, não tendo sido encontrada associação significativa entre jovens adultos filipinos (143).

O IMC materno pré-gestacional tem sido associado a mecanismos epigenéticos que podem aumentar o risco da criança desenvolver obesidade durante a vida (164, 165). Demerath et al. (94) mostraram que o IMC materno pré-gestacional está diretamente associado à CC e ao TAAS.

Em recente revisão sobre marcadores precoces da obesidade (166), foram identificados 17 estudos que encontraram associação positiva entre o IMC materno durante a gestação e a obesidade do filho na vida adulta. O elevado ganho de peso materno durante a gestação, assim como a obesidade do pai e da mãe, parece estar relacionado ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade no filho ao longo da vida (166). No entanto, não foram encontrados estudos sobre a relação desses fatores com a obesidade abdominal e seus componentes.

O fumo materno, antes e durante a gestação, é um importante fator de risco para a obesidade na infância e sua persistência na idade adulta (167, 168). Em adolescentes, a exposição pré-natal ao tabagismo materno mostrou-se um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade abdominal, com acúmulo de TAAV nos estágios finais da puberdade (169). Em adultos, parece apresentar uma relação direta com a CC (143). Não são claros os mecanismos que explicariam essa relação, no entanto, sabe-se que o fumo restringe o crescimento fetal, podendo resultar em um crescimento pós-natal acelerado compensatório (168).

2.4.2.2 Tamanho ao nascer: peso e comprimento

O peso ao nascer tem se mostrado associado a DCNT na idade adulta (170), como doenças cardiovasculares (15, 116), hipertensão (171) e diabetes tipo 2 (172). A obesidade e o acúmulo de gordura na região central do corpo são importantes preditores dessas doenças, achado que gerou a hipótese de que a adiposidade abdominal poderia consistir em um mediador desse processo (173).

Nascer com baixo peso é, reconhecidamente, uma desvantagem para o bebê (174), sendo uma consequência do nascimento prematuro e/ou da RCIU (175-

178). Alguns estudos sugerem que a nutrição fetal insuficiente aumenta o risco de acúmulo de adiposidade central (60, 137). Além disso, crianças que nascem pequenas para a idade gestacional parecem ter uma predisposição ao acúmulo de gordura intra-abdominal (137).

Os bebês indianos estão entre os menores do mundo (179). Apresentam pouca gordura visceral e massa muscular depletada, mas preservam a gordura corporal durante o desenvolvimento fetal. Esse fenótipo foi descrito como *thin-fat* e se mostra vantajoso durante o período neonatal (180). No entanto, pode persistir na infância e adolescência, aumentando o risco de obesidade abdominal na vida adulta (181).

Na revisão de literatura realizada para este projeto, o peso ao nascer mostrou ser a exposição mais amplamente estudada, presente em 14 artigos (94, 95, 140, 141, 144, 145, 149, 151-154, 158, 160, 182). Apenas quatro destes avaliaram a associação entre exposições precoces e a distribuição da gordura abdominal a partir de medidas objetivas de seus diferentes componentes. Três desses estudos encontram-se descritos na Tabela 3.

Demerath et al (94) analisaram o estudo longitudinal Fels, nos Estados Unidos. Utilizaram a ressonância magnética para mensurar o TAAV e o TAAS, encontrando relação direta entre o peso ao nascer e o TAAS. Não se encontrou associação significativa com as demais medidas de gordura abdominal avaliadas, como o TAAV, a relação TAAV/gordura corporal total e a TAAV/TAAS.

Tabela 3. Artigos identificados na revisão de literatura sobre a relação entre o peso ao nascer e a gordura abdominal

Estudo	Desfecho	Método de mensuração	Idade na mensuração do desfecho	N	Efeito	Direção da associação	Ajuste
Demerath et al (2009)	% gordura abdominal	RM	44 anos	233	$\beta = 0,37$ (ep = 0,90; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, educação do participante
Demerath et al (2009)	% TAAV/gordura corporal total	RM	44 anos	233	$\beta = -0,24$ (ep = 0,85; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, educação do participante
Demerath et al (2009)	% TAAV/TAAS	RM	44 anos	233	$\beta = -0,33$ (ep = 0,78; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, educação do participante
Demerath et al (2009)	TAAV (log kg)	RM	44 anos	233	$\beta = 0,11$ (ep = 0,07; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, educação do participante
Demerath et al (2009)	TAAS (log kg)	RM	44 anos	233	$\beta = 0,13$ (ep = 0,06; p<0,05)	Direta	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, educação do participante
McNeely et al (2007)	TAAV (área)	TC	40 anos	91	$\beta = -0,003$ (IC95%: -0,021 a 0,015; p=0,76)	ANS	Idade, sexo, etnia, IMC, tabagismo
Rolfe et al (2010)	Gordura abdominal (g)	DXA	30-55 anos	H: 437 M: 655	$\beta = -0,09$ (IC95%: -0,13 a -0,07; p=0,002)	Inversa	Sexo, idade, escolaridade, fumo atual e IMC
Rolfe et al (2010)	TAAS (espessura)	US	30-55 anos	H: 437 M: 655	$\beta = -0,01$ (IC95%: -0,11 a 0,08; p=0,3)	ANS	Sexo, idade, escolaridade, fumo atual e IMC
Rolfe et al (2010)	TAAV (espessura)	US	30-55 anos	H: 437 M: 655	$\beta = -0,07$ (IC95%: -0,15 a -0,01; p=0,01)	Inversa	Sexo, idade, escolaridade, fumo atual e IMC

H: homens; M: mulheres; ANS: associação não significativa; TAAV: tecido adiposo abdominal visceral (intra-abdominal); TAAS: tecido adiposo abdominal subcutâneo; IGT: índice de gordura do tronco (prega subescapular/tricipital); RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; DXA: absorciometria com raio-x de dupla energia.

McNelly et al (154), também nos Estados Unidos, mensuraram a área de TAAV em 91 indivíduos utilizando a tomografia computadorizada. Não foi encontrada associação significativa entre o peso ao nascer e o TAAV após ajuste para idade, sexo, etnia, IMC e tabagismo. O estudo de Choi et al (183) com 22 homens adultos coreanos também utilizou a tomografia computadorizada para medir os tecidos visceral e subcutâneo, encontrando resultados similares.

Rolfe et al (95) utilizaram a ultrassonografia para medir as espessuras de TAAV e TAAS em 1.092 indivíduos adultos de 30-55 anos na Inglaterra. Encontrou-se associação inversa do peso ao nascer e a espessura de TAAV, após ajuste para sexo, idade, escolaridade, tabagismo e IMC na idade adulta. Não foi encontrada associação significativa com a espessura de TAAS.

Em relação ao comprimento ao nascer, revisão de Brisbois et al (166) identificou nove estudos que avaliaram a relação com a adiposidade ao longo da vida, dos quais oito não encontraram associação significativa. Na coorte de nascimentos de 1993 de Pelotas-RS, o comprimento ao nascer não se mostrou um bom preditor de obesidade aos 11 anos de idade (184).

Na revisão para o presente projeto identificamos três artigos em que foi analisada a relação entre o comprimento ao nascer e medidas de adiposidade abdominal. Corvalán et al (142) não encontraram associação significativa com a CC em estudo prospectivo na Guatemala, em uma população com alta prevalência de déficit de altura para a idade. Resultados similares foram encontrados em estudos realizados por Leunissen et al (150) e Li et al (151), na Holanda e Guatemala, respectivamente, tendo como desfecho a RCQ na idade adulta. Não foram encontrados estudos que discriminassem os componentes da adiposidade abdominal e sua relação com o comprimento ao nascer.

2.4.2.3 Amamentação e alimentação na infância

Não foram encontrados trabalhos sobre a associação entre a adiposidade abdominal e a amamentação ou práticas alimentares na infância. No entanto, estudos sugerem que a amamentação pode conferir um discreto efeito protetor contra o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade ao longo da vida (185, 186), embora estes achados não tenham sido confirmados em coortes de países de renda média e baixa (187).

A interrupção precoce do aleitamento materno exclusivo, com introdução de alimentos complementares, leva a um aumento substancial na ingestão de nutrientes, especialmente de proteínas. Em consequência disso, pode afetar a taxa de crescimento na infância e aumentar o risco de desenvolver obesidade (188), inclusive em crianças de países de renda média e baixa (187). Não foram encontrados estudos sobre a relação entre a alimentação infantil e distribuição da gordura abdominal na vida adulta.

2.4.2.4 Ganho de peso na infância

O ganho de peso na infância, especialmente o crescimento pós-natal rápido, tem se mostrado associado a um risco elevado de desenvolver obesidade ao longo da vida (189) e à ocorrência de DCNT (190-192). O crescimento compensatório[†], em inglês *catch-up growth*, apresenta vantagens e desvantagens em curto e longo prazos (194), sendo esse paradoxo descrito por Victora e Barros (195) como o dilema do *catch-up*.

[†]Definido como um crescimento rápido em peso/estatura, acima dos padrões normais de crescimento para determinada idade, que ocorre durante um determinado período de tempo para compensar um período anterior em que houve uma restrição de crescimento (193. Boersma B, Wit JM. Catch-up Growth. Endocrine Reviews. 1997;18(5):646-61.).

Estudos em países de alta renda mostram que a maioria das crianças que nasceram com baixo peso apresenta um crescimento pós-natal acelerado em peso e/ou altura, especialmente nos primeiros 6-12 meses de vida (190, 196). Esse padrão de crescimento pode ser um elo crucial entre o baixo peso ao nascer e a obesidade na idade adulta, mais importante do que a restrição de crescimento fetal isoladamente (137).

O IMC tende a diminuir durante a infância, atingindo o seu valor mínimo ao redor dos seis anos de idade. Esse fenômeno é conhecido como rebote de adiposidade, em inglês *adiposity rebound* (197). Quando ocorre precocemente, antes dos cinco anos de idade, evidencia-se um risco aumentado de desenvolver excesso de peso ou obesidade na vida adulta (166, 198-200).

Foram identificados na revisão de literatura apenas dois artigos que avaliaram a relação entre a mudança de peso na infância e a gordura abdominal, que estão descritos na Tabela 4. Não foram encontrados estudos sobre a relação entre o ganho de peso e as espessuras de TAAV e TAAS medidas por ultrassonografia.

Demerath et al (94), em estudo com 223 crianças nascidas com peso apropriado para a idade gestacional, encontraram associação direta do ganho de peso com o TAAV e o TAAS, medidos por ressonância magnética. As razões TAAV/gordura corporal total e TAAV/TAAS não mostraram associação significativa com o ganho de peso.

Kindblom et al (146), na Suécia, estudando 612 homens participantes do estudo *Gothenburg Osteoporosis and Obesity Determinants (GOOD)*, encontraram associação direta entre a mudança de IMC no período de 4-10 anos e ambos os componentes da gordura abdominal medidos por tomografia computadorizada. A

mudança no IMC no período de 1-4 anos não apresentou associação significativa com a adiposidade abdominal.

2.4.2.5 Características demográficas e socioeconômicas

Diversos trabalhos abordaram a relação entre a adiposidade e indicadores demográficos e de nível socioeconômico, como: ordem de nascimento, número de irmãos, renda familiar, escolaridade materna e paterna, emprego dos pais, classificação socioeconômica da família em diferentes momentos da vida, dentre outros (166). No entanto, estudos sobre os determinantes demográficos e socioeconômicos da obesidade abdominal são escassos, não tendo sido encontrados estudos com medidas objetivas da gordura abdominal.

A ordem de nascimento, especialmente a primiparidade, pode limitar o crescimento do feto (201) e aumentar o risco de parto prematuro (202). Em ambas as situações, haveria maior risco de desenvolver obesidade e DCNT ao longo da vida (150, 203). Dahly e Adair (143), estudando homens adultos nas Filipinas, encontraram associação inversa entre a ordem de nascimento e a CC, após ajuste para características maternas e nível socioeconômico na idade adulta.

Uma revisão de artigos, predominantemente de países de renda alta, mostra que ser filho de pai com emprego manual ou não especializado parece aumentar o risco de desenvolver obesidade (166). Kuh et al. (147), estudando uma coorte de 3.200 homens e mulheres na Grã-Bretanha, encontraram que filhos de pais com trabalho manual apresentavam, em média, um incremento de 0,84cm na CC e de 0,56 na RCQ, em relação àqueles cujos pais tinham ocupação não-manual.

Tabela 4. Artigos identificados na revisão de literatura sobre a relação entre o ganho de peso e a gordura abdominal

Estudo	Exposição	Desfecho	Método de mensuração	Idade na mensuração do desfecho	N	Medida de efeito	Direção da associação	Ajuste
Demerath et al (2009)	Ganho de peso de 0-2 anos	% gordura abdominal	RM	44 anos	233	$\beta = 1,42$ (ep = 0,72; p<0,05)	Direta	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, escolaridade
Demerath et al (2009)	Ganho de peso de 0-2 anos	% TAAV/gordura corporal total	RM	44 anos	233	$\beta = 0,07$ (ep = 0,65; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, escolaridade
Demerath et al (2009)	Ganho de peso de 0-2 anos	% TAAV/TAAS	RM	44 anos	233	$\beta = -0,42$ (ep = 0,64; p>0,05)	ANS	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, escolaridade
Kindblom et al (2009)	Mudança no IMC padronizado de 1-4 anos	TAAS	TC	18,9 anos	H: 612	Não apresentada	ANS	Nenhum
Kindblom et al (2009)	Mudança no IMC padronizado de 4-10 anos	TAAS	TC	18,9 anos	H: 612	Não apresentada	Direta	Nenhum
Demerath et al (2009)	Ganho de peso de 0-2 anos	TAAS (log kg)	RM	44 anos	233	$\beta = 0,17$ (ep = 0,05; p<0,01)	Direta	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, escolaridade
Kindblom et al (2009)	Mudança no IMC padronizado de 1-4 anos	TAAV	TC	18,9 anos	H: 612	Não apresentada	ANS	Nenhum
Kindblom et al (2009)	Mudança no IMC padronizado de 4-10 anos	TAAV	TC	18,9 anos	H: 612	Não apresentada	Direta	Nenhum
Demerath et al (2009)	Ganho de peso de 0-2 anos	TAAV (log kg)	RM	44 anos	233	$\beta = 0,14$ (ep = 0,06; p<0,05)	Direta	Idade gestacional, estatura, ano de nascimento, paridade, amamentação, escolaridade

H: homens; M: mulheres; ANS: associação não significativa; TAAV: tecido adiposo abdominal visceral (intra-abdominal); TAAS: tecido adiposo abdominal subcutâneo; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

2.4.2.6 Considerações sobre a revisão

Em suma, com base na revisão de literatura dos determinantes precoces da adiposidade, podem ser feitas as seguintes considerações:

- Os principais fatores precoces identificados foram: IMC materno pré-gestacional, idade da mãe, fumo materno na gestação, peso ao nascer, comprimento ao nascer, nascimento pré-termo, RCIU (pequenos para a idade gestacional), amamentação, crescimento rápido na infância, excesso de peso ou obesidade em diferentes idades, ordem de nascimento, escolaridade dos pais, ocupação do pai, condição socioeconômica da família no nascimento da criança e trajetórias de nível econômico.
- Foram identificados apenas cinco trabalhos que relacionaram fatores precoces a medidas objetivas de gordura abdominal, discriminando os seus componentes, o que justifica a necessidade de mais pesquisas sobre este tema.
- Os estudos que apresentam uma medida do efeito de determinantes precoces sobre os componentes da gordura abdominal utilizaram métodos distintos para mensurar a gordura, o que dificulta a comparabilidade entre seus resultados.
- Diversos fatores de confusão foram identificados na literatura, os quais podem afetar análises relacionando a adiposidade abdominal em adultos com peso ao nascer e/ou crescimento pós-natal. Estes incluem IMC materno pré-gestacional, fumo materno na gestação, ordem de nascimento, escolaridade dos pais, condição socioeconômica da família no nascimento da criança.

- Características comportamentais durante a infância e adolescência são potenciais fatores mediadores na relação entre o peso ao nascer ou crescimento pós-natal e adiposidade abdominal na idade adulta.

2.4.3 Modelo conceitual

A partir da revisão de literatura, construiu-se uma proposta de modelo conceitual dos determinantes precoces da adiposidade abdominal do adulto e seus componentes, apresentado na Figura 5. Em um nível mais distal, o ambiente, tanto intrauterino quanto externo, afeta o crescimento fetal e a idade gestacional ao nascer, que por sua vez afetam o crescimento pós-natal e as práticas de alimentação infantil. Nesta lógica, cada nível da cadeia é influenciado pelos níveis superiores e influencia os níveis inferiores, em uma sequência hierárquica e temporal (206).

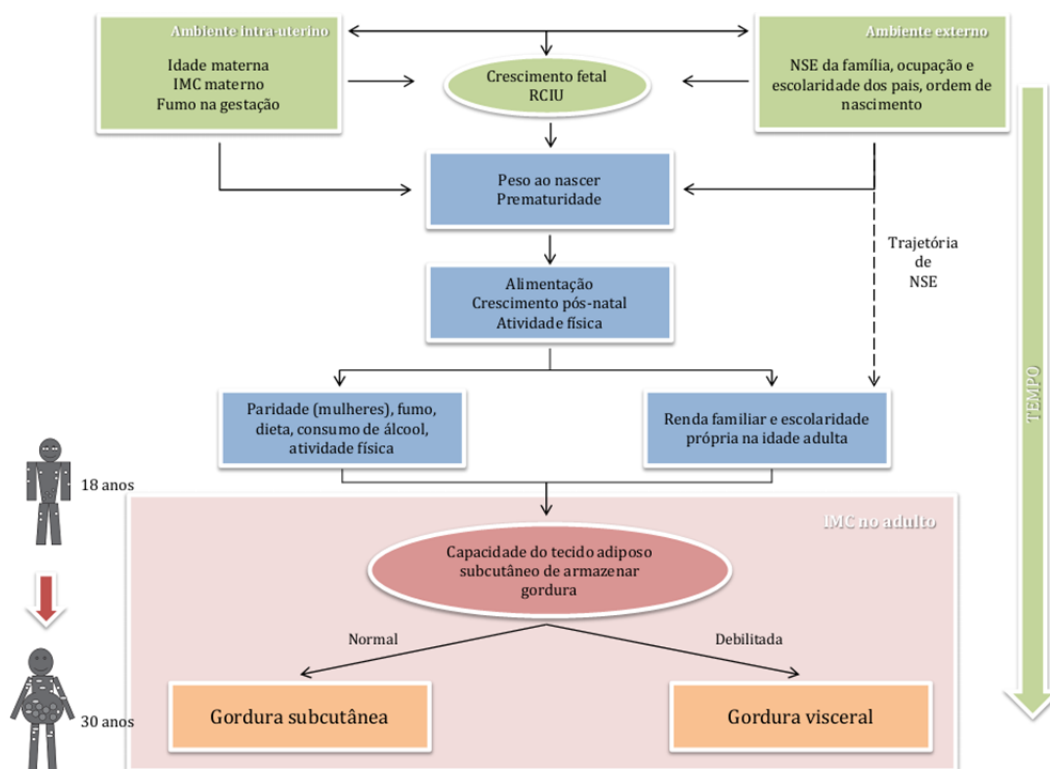


Figura 5. Modelo conceitual dos determinantes precoces e seus componentes.

3. JUSTIFICATIVA

A prevalência mundial de obesidade praticamente dobrou entre os anos de 1980 e 2008 (207), atingindo níveis epidêmicos (59). Em conjunto com o sobrepeso, é responsável por 5% das mortes que ocorrem no mundo, sendo o quinto fator de risco mais importante em nível global e o terceiro em países de renda média ou alta (1, 57, 58, 208). No Brasil, inquéritos nacionais realizados periodicamente desde a década de 1970 demonstram aumento substancial na prevalência de excesso de peso (209).

Estudos conduzidos nas últimas três décadas têm mostrado que, mesmo dentre os obesos, o risco cardiovascular varia de acordo com o padrão de distribuição de gordura corporal, sendo o acúmulo de gordura abdominal o perfil mais desfavorável (210). Na América Latina, especialmente no Brasil, é elevada a prevalência de obesidade abdominal (67, 68).

As medidas antropométricas utilizadas para definição da obesidade abdominal, mais comumente a CC e a RCQ, não diferenciam os componentes do tecido adiposo abdominal que, por sua vez, tem mostrado diferentes prognósticos quanto ao risco de alterações cardiometabólicas (78). Trabalhos que descrevam a distribuição de TAAV e TAAS na idade adulta e sua relação com determinantes precoces são escassos na literatura. Não foram encontrados estudos que discriminassem os componentes da gordura abdominal em países de renda média ou baixa, onde conforme postulado pela epidemiologia do ciclo vital, os efeitos do crescimento precoce podem ser distintos daqueles observados em países ricos (127, 187).

Estes argumentos justificam a realização da pesquisa aqui proposta. Além de permitir a identificação de fatores precoces e contemporâneos associados à distribuição da gordura abdominal, este trabalho possibilitará, em longo prazo, a realização de estudos sobre a importância dos componentes da gordura abdominal na predição de diversos desfechos, como doenças cardiovasculares e mortalidade.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar a distribuição e determinantes da gordura abdominal e seus componentes aos 30 anos na coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas-RS-Brasil.

4.2 Específicos

Todos os objetivos específicos e hipóteses apresentados a seguir têm como desfechos os componentes da gordura abdominal – TAAV, TAAS superficial e TAAS profundo – e a razão TAAV/TAAS mensurados por ultrassonografia aos 30 anos de idade, no acompanhamento da coorte de 1982 realizado em 2012.

1. Analisar a relação entre os componentes do tecido adiposo abdominal, estimados por ultrassonografia, e indicadores de adiposidade abdominal:
 - a. circunferência da cintura;
 - b. razão cintura-quadril;
 - c. percentual de gordura abdominal
 - d. índice de gordura do tronco (prega subescapular/tricipital)
 - e. dobra cutânea suprailíaca
2. Descrever a distribuição da gordura abdominal aos 30 anos segundo características contemporâneas, incluindo variáveis:
 - a. demográficas;
 - b. socioeconômicas;
 - c. nutricionais;
 - d. estilo de vida.

3. Estudar determinantes precoces da distribuição de gordura abdominal aos 30 anos, com ênfase no peso ao nascer, ordem de nascimento e crescimento em diferentes fases (primeiro ano de vida, dos 12-24 meses, 24-48 meses).
4. Estabelecer uma linha de base da distribuição da gordura abdominal para permitir estudos futuros sobre seu papel na etiologia de doenças crônicas não transmissíveis.

5. HIPÓTESES

- As espessuras de TAAV e TAAS profundo mostram-se positivamente associadas à circunferência da cintura, razão cintura-quadril, percentual de gordura abdominal, índice de gordura do tronco (prega subescapular/tricipital) e prega cutânea suprailíaca;
- As espessuras de TAAV, de TAAS profundo e a relação TAAV/TAAS são maiores entre mulheres, pessoas casadas ou em união, com prática insuficiente de atividade física, que ingerem bebidas alcoólicas, que consomem elevada quantidade de gordura e baixa quantidade de fibras, de maior renda e nível econômico;
- Nascer com baixo peso, ser prematuro, apresentar RCIU, ser o primogênito e ter trajetória de crescimento ascendente, especialmente após os dois anos de idade, aumenta o risco de acúmulo de TAAV e TAAS profundo aos 30 anos;
- Crianças que nasceram com RCIU e que ganharam peso rapidamente nos primeiros anos de vida apresentam maiores espessuras de TAAV e TAAS profundo aos 30 anos em relação àqueles com RCIU que não ganharam peso rapidamente;
- Indivíduos que apresentavam subnutrição aos quatro anos de idade e que ganharam peso rapidamente após essa idade apresentam maior risco de acúmulo de acúmulo de TAAV e TAAS profundo aos 30 anos, quando comparados àqueles que não tiveram ganho de peso acelerado.

6. MÉTODO

6.1 Delineamento e justificativa para sua escolha

Trata-se de um estudo epidemiológico, longitudinal e prospectivo. Constitui um delineamento adequado para que se estudem relações causais entre exposições e desfechos, por levar em consideração a temporalidade. As coortes de nascimento, além de todas as vantagens inerentes a um estudo longitudinal, permitem estudar determinantes do processo saúde-doença que ocorrem ao longo do ciclo vital.

Os detalhes metodológicos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas podem ser encontrados em artigos previamente publicados (211, 212). No presente estudo, serão incluídos dados dos acompanhamentos apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Fases do estudo da coorte de 1982 cujas variáveis serão incluídas no presente estudo. Pelotas, RS.

Ano	Idade média	Descrição da população alvo	Entrevistados	Perdas (%)
1982	Nascimento	Todos os nascidos vivos nos hospitais de Pelotas de janeiro a dezembro de 1982 cuja família residia na cidade de Pelotas	5.914	-
1984	19,4 meses	Todos os participantes da coorte	4.934	12,8
1986	43,1 meses	Todos os participantes da coorte	4.742	15,9
1997	14,7 anos	27% de toda a coorte	1.076	28,2
2000	18,2 anos	Todos os jovens do sexo masculino	2.250	21,1
2001	18,9	27% de toda a coorte	1.031	31,0
2004-5	22,8 anos	Todos os participantes da coorte	4.297	22,6

Fonte: Adaptada de Barros et al. (212).

6.2 População alvo

Todos os nascidos vivos de mães residentes na área urbana da cidade de Pelotas (RS) em 1982, cujos partos ocorreram em hospitais, constituindo 99,2% dos nascimentos deste ano, sendo que 5914 nascidos vivos formaram a coorte original (211). No acompanhamento de 2012, a população alvo é constituída de todos os participantes da coorte, estimando-se uma taxa de acompanhamento de 70%.

6.3 Critérios de exclusão

Na coorte original foram excluídos os nascidos vivos em hospitais cujas mães não residiam na área urbana do município de Pelotas (211). No acompanhamento de 2012, não farão o exame de ultrassonografia as mulheres grávidas ou que tiverem dado à luz nos três meses anteriores à entrevista. Estas serão excluídas considerando que as mudanças na composição corporal ao longo da gravidez e pós-parto podem comprometer a validade da medida dos componentes da gordura abdominal.

6.4 Definição do desfecho

Os desfechos incluirão a espessura de TAAV, TAAS total, TAAS superficial e profunda, medidas por ultrassonografia em 2012. A espessura da gordura visceral é a distância no plano sagital do peritônio até a coluna lombar (213). Considera-se espessura subcutânea a distância no plano transversal entre a pele e a linha alba (95). O TAAS superficial é separado do TAAS profundo por um plano fascial, de

tecido conjuntivo fibroelástico, que pode ser evidenciado na imagem de ultrassonografia.

As medidas são realizadas no ponto de encontro da linha do processo xifoide e a circunferência da cintura. Será calculada, ainda, a razão entre as espessuras de TAAV/TAAS. Na Figura 6 são apresentados exemplos de imagens de ultrassonografia utilizadas para mensuração dos componentes da gordura abdominal.

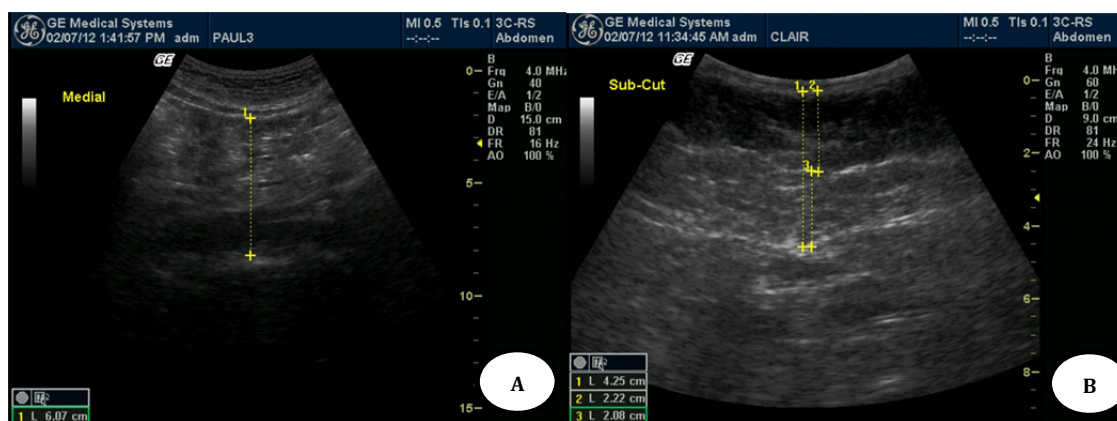


Figura 6. Exemplos de imagens de ultrassonografia utilizadas para mensuração da gordura abdominal. Em A, apresenta-se a mensuração da espessura de TAAV e em B a mensuração do TAAS total e seus componentes (superficial e profundo).

6.5 Definição das variáveis independentes

As variáveis que serão empregadas para mensurar a adiposidade no acompanhamento dos 30 anos encontram-se no Quadro 2. A partir da CC e da CQ será calculada a RCQ. A prega suprailíaca será utilizada como uma estimativa do TAAS lateral (214). Será calculado o índice de gordura do tronco (IGT) através da razão entre a prega cutânea subescapular e a tricipital.

Quadro 2. Variáveis a serem coletadas no acompanhamento dos 30 anos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas-RS, 2012.

VARIÁVEL	INSTRUMENTO DE MEDIDA
Circunferência da cintura	Fita métrica e 3D photonic scanner
Circunferência do quadril	Fita métrica e 3D photonic scanner
Prega cutânea suprailíaca	Plicômetro
Prega cutânea subescapular	Plicômetro
Prega cutânea tricipital	Plicômetro
% de gordura abdominal	DXA
% de gordura corporal total	DXA e Pletismografia (Bod Pod®)

As variáveis referentes aos acompanhamentos anteriores serão obtidas dos bancos de dados da coorte de 1982. As principais exposições de interesse encontram-se no Quadro 3. Não há dados sobre comprimento ao nascer.

Quadro 3. Principais exposições precoces a serem estudadas, segundo ano de coleta. Pelotas-RS.

ANO DE COLETA	VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO	TIPO
1982	Condições do nascimento	Peso ao nascimento (g) Baixo peso ao nascer (<2.500g) Idade gestacional (semanas) Peso para idade gestacional (escore Z)	Contínuas Categóricas (sim/não)
1982	Paridade da mãe	Número de filhos Primiparidade	Discreta Categórica (sim/não)
1984 1986	Estado nutricional na infância	Escore z de peso/idade, estatura/idade e IMC/idade Déficit nutricional	Contínua e categórica (sim/não)
1982 → 1984 1984 → 1986 1986 → 1997 2001 → 2004-5	Peso e altura condicionais em diferentes idades	Aceleração relativa em peso e altura, mutuamente ajustados, levando em conta medidas anteriores e o crescimento dos demais membros da coorte	Contínua

No Quadro 4, encontram-se os possíveis fatores de confusão e mediadores para o estudo da associação entre as exposições precoces de interesse e os componentes da adiposidade abdominal aos 30 anos, segundo o ano de coleta.

Quadro 4. Possíveis fatores de confusão e mediadores a serem estudados, segundo ano de coleta. Pelotas-RS.

ANO DE COLETA	VARIÁVEIS	TIPO
1982	Sexo do recém-nascido	Categórica (masculino/feminino)
1982	Número de fetos	Categórica (único, gemelar)
1982	Renda familiar	Categórica
1982	Escolaridade materna (anos de estudo completados com sucesso)	Discreta
1982	Presença de companheiro (mãe vive com companheiro)	Categórica (sim/não)
1982	Idade da mãe no momento do parto	Categórica
1982	Tabagismo materno na gestação	Categórica
1982	Peso materno pré-gestacional	Contínua (kg)
1982	Altura materna	Contínua (m)
1984	Aleitamento materno (duração)	Contínua
1984	Escolaridade paterna	Categórica
2000-1	Tabagismo do jovem	Categórica (sim/não)
2000-1	Estado nutricional - IMC (kg/m ²)	Contínua
2004-5	Cor da pele autorreferida	Categórica (branca, parda ou preta e amarela ou indígena)
2004-5	Escolaridade do jovem (anos de estudo completados pelo participante)	Contínua e categórica (≤ 7 , 8-11 e ≥ 12 anos)
2004-5	Tabagismo do jovem	Categórica (sim/não)
2004-5	Maternidade/ Paternidade (filho nascido vivo)	Discreta (número de filhos) e Categórica (sim/não)
2004-5	Nível econômico (pontos na classificação ABEP)	Discreta e categórica (A, B, C, D e E)
2004-5	Renda familiar na idade adulta	Contínua (reais) e categórica (quintis)
2004-5	Estado nutricional - IMC (kg/m ²)	Contínua
2004-5	Atividade física no lazer	Contínua (≥ 150 min/sem) e categórica (sim/não)
2012	Nível econômico (pontos na classificação ABEP)	Contínua e categórica (A, B, C, D e E)
2012	Tabagismo	Categórica (sim/não)
2012	Prática de atividade física	Contínua (≥ 150 min/sem) e categórica (sim/não)
2012	Consumo de álcool	Discreta (doses/dia)

Quadro 4. Possíveis fatores de confusão e mediadores a serem estudados, segundo ano de coleta. Pelotas-RS.

(continuação)

ANO DE COLETA	VARIÁVEIS	TIPO
2012	Estado nutricional - IMC (kg/m^2)	Contínua
2012	Maternidade/ Paternidade (número de filhos)	Discreta
2012	Atividade física no lazer	Contínua (≥ 150 min/sem) e categórica (sim/não)
1982 → 2012	Mudança de renda (com base nos tercís de renda em diferentes períodos)	Categórica

6.6 Instrumentos e procedimentos

Os questionários aplicados em todos os acompanhamentos da coorte de 1982 encontram-se disponíveis no endereço eletrônico www.epidemiologia.ufpel.org.br. Medidas antropométricas foram coletadas em diferentes idades por antropometristas treinados e padronizados (211).

No acompanhamento de 2012, serão aplicados três questionários: geral, confidencial e de frequência alimentar (QFA). O questionário geral é composto por 21 blocos, com questões sobre família e moradia, escolaridade, renda, saúde dos pais e do participante, alimentação, tabagismo, atividade física, dentre outros temas. Os questionários serão aplicados por entrevistadoras previamente treinadas utilizando-se microcomputadores (*netbooks*), em uma interface desenvolvida no software Pendragon®.

Além dos questionários, serão realizados testes psicológicos e os seguintes procedimentos: ultrassonografia abdominal e de carótida, espirometria pré e pós-broncodilatador, 3D photonic scanner, Bod Pod® (pletismografia por deslocamento de ar), DXA, aferição da pressão arterial, coleta de sangue, medidas antropométricas, acelerometria, velocidade de onda de pulso, mensuração do

músculo adutor do polegar (MAP), estimativa da água corporal total utilizando-se diluição com deutério(subestudo) e dinamometria.

Todos os procedimentos serão realizados seguindo protocolos padronizados, previamente testados. Estes foram desenvolvidos com base em literatura atual e nas recomendações dos fabricantes de cada aparelho. Na seção seguinte, serão detalhados os procedimentos pertinentes à ultrassonografia, exame que fornecerá os desfechos do presente projeto.

6.6.1 Ultrassonografia abdominal

Será realizada utilizando-se o aparelho de ultrassom da marca Toshiba, modelo *Xario*, com transdutor convexo eletrônico de 3,5MHz. Não será solicitado jejum para realização do exame, considerando que a clínica funcionará em tempo integral, das 8 às 20 horas. No entanto, será questionado o horário da última refeição realizada, o que permitirá estimar o efeito do tempo de jejum sobre as estimativas dos componentes de gordura, especialmente a espessura de TAAV.

A coleta das imagens seguirá protocolo desenvolvido na Universidade de Cambridge, pela unidade de Epidemiologia do *Medical Research Council*. Tal protocolo foi traduzido e adaptado para ser utilizado no acompanhamento de 2012 da coorte de 1982 e encontra-se no Apêndice 1. A identificação do participante, a checagem dos critérios de exclusão para a realização do exame e as medições feitas serão registradas em formulário próprio (Apêndice 2).

O autor do presente projeto realizou um treinamento na Universidade de Cambridge, com os profissionais que desenvolveram o protocolo para coleta das imagens. O treinamento teve duração de quatro dias presenciais, com uma parte

teórica e três sessões práticas. Ao retornar para o Brasil, o autor passou por um processo de certificação, durante o qual coletou 30 imagens de voluntários com diferentes valores de IMC e CC. Essas imagens foram enviadas para a Universidade de Cambridge, em conjunto com uma auto-avaliação da qualidade das imagens. Todas as imagens foram avaliadas pela Dra Emanuella De Lucia-Rolfe, responsável pelo treinamento, que conferiu a certificação (Anexo 1).

Em seguida, iniciou-se o treinamento de duas técnicas em radiologia, com duração de cinco dias, utilizando o mesmo protocolo. As sessões práticas foram realizadas com voluntários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel. Em avaliação inicial, foram realizadas sessões de padronização com 20 voluntários, tendo o autor desse projeto como padrão-ouro. Cada avaliador mediu duas vezes cada participante. Foram realizadas mensurações intercaladas a fim de evitar que os avaliadores recordassem das medidas anteriormente obtidas. Os erros técnicos médios intra-observador (incluindo o autor e as duas técnicas em radiologia) foram de 4,1% e 3,4% para as medidas de espessura visceral e subcutânea, respectivamente. Em relação ao erro técnico médio interobservador, os valores foram de 3,1% para ambas as medidas avaliadas. No mês de agosto de 2012, as técnicas foram certificadas pela Universidade de Cambridge, estando aptas para a coleta das imagens.

Durante o trabalho de campo, os exames de ultrassonografia serão realizados parte pelas técnicas em radiologia treinadas e parte pelo autor do presente projeto. Será realizado controle de qualidade de todas as imagens, classificando-as a partir de critérios previamente estabelecidos (Anexo 2). Além disso, pelo menos 5% das imagens serão revisadas pela pesquisadora que desenvolveu o protocolo, para controle de qualidade.

6.7 Cálculo do tamanho da amostra

As principais variáveis independentes foram coletadas no estudo perinatal e nos acompanhamentos de 1984 (2 anos) e 1986 (4 anos). Para o acompanhamento de 2012, estima-se uma taxa de acompanhamento de 70%. A partir dessas informações, foram calculadas as diferenças mínimas detectáveis entre categorias de exposição, estratificadas por sexo, com um nível de significância de 5% e um poder mínimo de 80%.

O único estudo epidemiológico identificado na revisão de literatura que utilizou a ultrassonografia para medir as espessuras de TAAV mostrou desvios-padrão de 2,0 cm e 1,0 cm para homens e mulheres, respectivamente. Em relação ao TAAS, a espessura apresentou desvio-padrão de 1,8 cm para homens e 1,3 cm para mulheres. Esses valores foram utilizados para cálculo das diferenças mínimas detectáveis, apresentado na Tabela 6.

As menores diferenças detectáveis de espessura de TAAV e TAAS encontradas foram segundo a exposição mais comum (primiparidade), sendo possível encontrar diferenças que correspondem a 10,4% do valor do desvio-padrão entre os homens. As maiores diferenças mínimas detectáveis são para a obesidade aos dois anos entre os homens (a exposição mais rara), correspondendo a 27,7% do desvio-padrão do componente.

Para as variáveis obesidade aos 2 anos (exposição mais rara) e ser filho de mãe primípara (exposição mais comum) entre os homens, estimou-se o poder estatístico para identificar diferenças percentuais de 10, 20, 30, 40 e 50% em relação ao desvio padrão de cada componente. Para a variável “mãe primípara”, é possível estimar diferenças iguais ou superiores a 20% do desvio-padrão com um

poder superior a 80%, tanto para TAAV como para TAAS. Já para a obesidade aos 2 anos, as diferenças mínimas detectáveis correspondem a 30% do desvio-padrão de ambos os componentes, para que se tenha poder estatístico superior a 80%.

Tabela 6. Cálculo das mínimas diferenças detectáveis.

Variáveis	Diferenças mínimas detectáveis com $\alpha = 5\%$ e $\beta = 20\%$					
	Homens			Mulheres		
	N	TAAV DP=2,0cm	TAAS DP=1,0cm	N	TAAV DP=1,8cm	TAAS DP=1,3cm
Peso ao nascer (g)						
<2.500	244	0,375	0,188	289	0,313	0,226
≥2.500	2.791	(18,7%)	(18,8%)	2.584	(17,4%)	(17,4%)
Mãe primípara						
Sim	1.219	0,208	0,104	1.102	0,194	0,140
Não	1.816	(10,4%)	(10,4%)	1.774	(10,8%)	(10,8%)
Déficit de altura para a idade aos 2 anos						
Sim	329	0,332	0,166	267	0,328	0,237
Não	2.195	(16,6%)	(16,6%)	2.142	(18,2%)	(18,2%)
Obesidade aos 2 anos						
Sim	107	0,554	0,277	143	0,435	0,315
Não	2.417	(27,7%)	(27,7%)	2.262	(24,2%)	(24,2%)
Déficit de altura para a idade aos 4 anos						
Sim	206	0,409	0,205	191	0,381	0,276
Não	2.222	(20,5%)	(20,5%)	2.123	(21,2%)	(21,2%)
Obesidade aos 4 anos						
Sim	115	0,536	0,268	119	0,475	0,343
Não	2.310	(26,8%)	(26,8%)	2.192	(26,4%)	(26,4%)

Nota: Os percentuais em parênteses indicam a relação entre a diferença detectável e o desvio padrão da variável dependente.

Tabela 7. Cálculo de poder para diferenças percentuais em relação ao desvio-padrão de cada componente de gordura abdominal.

Diferenças percentuais	TAAV (DP=2,0cm)		TAAS (DP=1,0cm)	
	Diferença	Poder (%)	Diferença	Poder (%)
Mãe primípara				
10%	0,20	77,1	0,10	77,1
20%	0,40	100	0,20	100
30%	0,60	100	0,30	100
40%	0,80	100	0,40	100
50%	1,00	100	0,50	100
Obesidade aos 2 anos				
10%	0,20	27,9	0,10	27,9
20%	0,40	78,4	0,20	78,4
30%	0,60	98,5	0,30	98,5
40%	0,80	100	0,40	100
50%	1,00	100	0,50	100

6.8 Seleção e treinamento da equipe

A equipe será composta por diferentes membros com funções específicas: secretárias, digitadoras, recepcionistas, entrevistadoras, controladoras de fluxo e técnicos que irão operar os aparelhos para realização dos exames. Para todos os cargos, serão selecionados profissionais com nível médio completo, com competências e habilidades consideradas adequadas para cada cargo. Os treinamentos serão específicos para cada função e um estudo piloto será realizado antes do início do trabalho de campo, para afinamento da comunicação dentro da equipe e adequação da logística do estudo.

6.9 Logística do acompanhamento de 2012

Diversas estratégias serão utilizadas com o objetivo de localizar os membros da coorte de 1982. Um informativo foi desenvolvido com resultados das visitas anteriores e será entregue aos participantes por motociclistas previamente treinados, desde o final de 2011 até o início do acompanhamento. Essa estratégia visa atualizar o cadastro de endereços e telefones, para que esses participantes possam ser contatados posteriormente. Além disso, foram veiculadas propagandas em diferentes meios de comunicação, como rádios, jornais e televisão, convidando-os a entrarem em contato com a secretaria do estudo para atualização dos dados.

Todos os procedimentos do acompanhamento dos 30 anos serão realizados na Clínica das Coortes de Nascimento de Pelotas, que está instalada em um prédio construído exclusivamente para os acompanhamentos dos três estudos de coorte realizados na cidade. Alguns funcionários da equipe entrarão em contato com os

membros da coorte, agendando uma data para que os mesmos compareçam à clínica para a realização dos procedimentos.

Os participantes, ao chegarem à clínica, serão identificados e farão a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3). Depois de assinarem o termo, serão encaminhados para realização dos procedimentos. A clínica está dividida em dois blocos de procedimentos: o primeiro constituído pelas entrevistas; e o segundo, pelos exames. A ordem de realização dos procedimentos será definida de modo a otimizar o fluxo dos participantes na clínica, assim como o trabalho da equipe. No intervalo entre os dois blocos será oferecido um lanche e um auxílio para cobrir as despesas dos participantes.

Todos os procedimentos serão submetidos a controle de qualidade. Em relação aos exames, os aparelhos serão calibrados regularmente conforme recomendação dos fabricantes. Cada aparelho terá um responsável técnico, doutorando do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia e membro da equipe da coorte de 1982. O doutorando será encarregado, ainda, de acompanhar periodicamente o trabalho dos técnicos que realizam os procedimentos. Quanto às entrevistas, os dados serão coletados semanalmente por uma equipe composta por doutorandos do PPG em Epidemiologia e profissionais de Tecnologia da Informação (TI), responsável pelo processamento, checagem e correção de inconsistências.

6.10 Processamento de dados

Os dados das entrevistas e aparelhos são enviados imediatamente para o servidor central, de onde são processados semanalmente pela equipe responsável.

As imagens de ultrassonografia abdominal serão gravadas diariamente em DVD e posteriormente separadas, identificadas e classificadas. Será realizada uma verificação semanal das imagens correspondentes a cada participante e a digitação dos formulários.

Todos os bancos serão analisados para verificação e correção de inconsistências e, posteriormente, unidos de modo a constituir o banco do acompanhamento de 2012. Para o presente projeto, as variáveis de interesse dos acompanhamentos anteriores serão obtidas a partir dos bancos da coorte de 1982, de modo a construir um banco único a ser analisado. Será utilizado o software *Stata* versão 12.0 para processamento e análise de dados.

6.11 Análise de dados

Inicialmente, será estimada a taxa de acompanhamento da visita dos 30 anos, realizando-se uma descrição da distribuição das perdas. A distribuição da gordura abdominal aos 30 anos segundo características contemporâneas será o tema no artigo 1. Além disso, nesse mesmo artigo, será analisada a relação dos componentes do tecido adiposo abdominal com indicadores de adiposidade abdominal.

Inicialmente, será realizada uma análise exploratória da distribuição dos componentes de gordura abdominal, como variáveis contínuas, verificando-se a suposição de normalidade a partir de inspeção visual – histogramas – e medidas de simetria e curtose. Além disso, serão checados os dados com o objetivo de identificar valores *outliers*. Posteriormente, essas variáveis serão descritas por meio de medidas de tendência central e dispersão apropriadas, de acordo com sua

distribuição. Essa mesma estratégia será adotada para as variáveis independentes estudadas na forma contínua. As variáveis categóricas serão descritas por meio de frequências absolutas e relativas.

As análises bruta e ajustada serão estratificadas por sexo. Será testada a associação entre cada exposição e desfecho utilizando teste paramétrico ou não-paramétrico apropriado para cada situação. Caso o desfecho apresente distribuição normal, será utilizada a análise de variância (ANOVA) para exposições categóricas. Para as variáveis independentes ordinais, serão aplicados testes de tendência linear. Não sendo cumpridas as suposições de normalidade, serão utilizados os testes não-paramétricos análogos aos previamente mencionados. Serão realizadas análises ajustadas para controle de possíveis fatores de confusão, os quais serão incorporados no modelo de regressão.

A relação entre os componentes da gordura abdominal e demais indicadores de adiposidade abdominal mensurados aos 30 anos será analisada por medidas de correlação, paramétrica (correlação de Pearson) ou não paramétrica (correlação de Spearman), de acordo com a distribuição das variáveis analisadas.

No artigo 2, serão abordados os determinantes precoces da distribuição de gordura abdominal aos 30 anos, especialmente o peso ao nascer (e seus componentes, prematuridade e RCIU), a ordem de nascimento e crescimento em diferentes fases da vida (primeiro ano de vida, dos 12-24 meses, 24-48 meses).

Devido à alta correlação entre o peso e a idade em diferentes idades e entre medidas do mesmo indivíduo ao longo do tempo, serão utilizadas medidas de crescimento condicional⁽²¹⁵⁾. Nesta técnica, são ajustados modelos de regressão tendo o tamanho em determinada idade – peso ou altura – como desfecho e o tamanho em idades anteriores como exposições. A partir dos resíduos

padronizados obtidos nesses modelos, tem-se o peso ou altura atual condicionado a todas as medidas anteriores do mesmo indivíduo.

Pretende-se estudar, ainda, as trajetórias individuais de peso, altura e IMC do nascimento aos 23 anos utilizando modelos lineares multiníveis mistos com efeito randômico (*random-effects linear spline models*)⁽²¹⁶⁾. Esses modelos apresentam dois níveis, o primeiro constituído pelas diferentes medidas de cada indivíduo e o segundo pelos próprios indivíduos. Permitem considerar diferentes taxas de crescimento de cada indivíduo ao longo do tempo, possibilitando o estudo da relação entre as trajetórias de crescimento e os componentes da adiposidade abdominal.

Para o segundo artigo, a análise descritiva seguirá os mesmos passos já mencionados para o artigo 1. Adicionalmente, serão aplicados os modelos de regressão linear para análises bruta e ajustada, controlando para possíveis fatores de confusão e para mediadores de efeito. Todas as análises serão realizadas em separado para homens e mulheres e seguirão o modelo de análise apresentado na Figura 7.

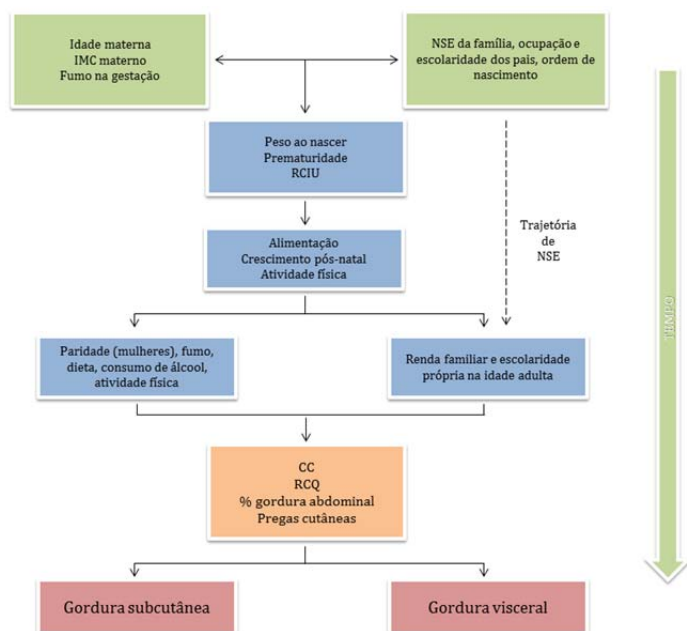


Figura 7. Modelo de análise da associação entre a distribuição dos componentes da gordura abdominal em adultos e variáveis precoces e contemporâneas.

6.12 Aspectos Éticos

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. O estudo não oferece riscos aos sujeitos envolvidos por serem aplicados critérios de exclusão adequados que garantirão a segurança dos participantes. Será obtido termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3) e será garantida a confidencialidade dos dados, a participação voluntária e a possibilidade de abandonar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa.

6.13 Cronograma

As atividades a serem desenvolvidas seguirão o cronograma apresentado no Quadro 5, tendo duração prevista para 39 meses e defesa da tese no primeiro trimestre de 2014.

Quadro 5. Cronograma de atividades.

Atividades	2011				2012				2013				2014			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão bibliográfica																
Elaboração do projeto																
Estudo piloto																
Coleta de dados																
Análise de dados																
Estágio no exterior																
Redação dos artigos																
Defesa de tese																

6.14 Financiamento

A coorte de Pelotas de 1982 obteve recursos, para a sua realização, da Wellcome Trust (*Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change*). As fases iniciais do estudo de coorte foram financiadas pelo Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX), o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil), o Ministério de Saúde (Brasil), *International Development Research Center* (Canadá), *United Nations Development Fund for Women* (Reino Unido). Além disso, o autor deste projeto é bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

6.15 Divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados em diferentes veículos de comunicação. Os artigos científicos produzidos serão publicados em periódicos científicos indexados, nacionais e/ou internacionais, sendo a escolha do periódico relacionada à adequação do artigo à revista e ao público que se deseja atingir. Será enviado um comunicado à imprensa (*press release*), com texto resumido e linguagem acessível, de modo a estimular a divulgação dos resultados do estudo na imprensa local.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. Redefining obesity and its treatment. Geneva: WHO; 2000.
2. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
3. Coutinho T, Goel K, Sá DCd, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central Obesity and Survival in Subjects With Coronary Artery Disease: A Systematic Review of the Literature and Collaborative Analysis With Individual Subject Data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):1877-86.
4. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-78.
5. Després J-P. Excess Visceral Adipose Tissue/Ectopic Fat: The Missing Link in the Obesity Paradox? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(19):1887-9.
6. Pischon T. Commentary: Use of the body mass index to assess the risk of health outcomes: time to say goodbye? *International Journal of Epidemiology*. 2010;39:528-9.
7. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359:2105-20.

8. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body Fat Distribution and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort : A Population-Based Prospective Study. *Circulation*. 2007;116(2933-2943).
9. Koning Ld, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal*. 2007;28:850–6.
10. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why Visceral Fat is Bad: Mechanisms of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2006;14:16S-9S.
11. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:4-12.
12. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38(1):52-63.
13. Barker DJ. The fetal origins of adult disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1995;262:37-43.
14. Barker DJP. The fetal and infant origins of adult disease: The womb may be more important than the home. *BMJ*. 2000;301:1111.
15. Barker DJP. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:114–5.
16. Braveman P, Barclay C. Health Disparities Beginning in Childhood: A Life-Course Perspective. *Pediatrics*. 2009;124:S163-S75.
17. Bertillon A. Identification Anthropometrique: Instructions Signalétiques. Melun: Imprimerie Administrative; 1893.

18. Komlos J. Patterns of children's growth in East-central Europe in the eighteenth century. *Annals of Human Biology*. 1986;13(1):33-48
19. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*. 1972;25:329-43.
20. Monteiro AB, Filho JF. Análise da composição corporal: uma revisão de métodos. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. 2002;4(1):80-92.
21. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796–1874) — the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:47-51.
22. Heymsfield SB, Gallagher D, Mayer L, Beetsch J, Pietrobelli A. Scaling of human body composition to stature: new insights into body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:82-91.
23. Khosla T, Lowe R. Indices of obesity derived from body weight and height. *Brit J Prev Soc Med*. 1967;21:122-8.
24. Garrow JS. Obesity and related diseases. London: Churchill Livingstone; 1988.
25. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obesity Reviews*. 2001;2(3):141–7.
26. Behnke AR, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. Body weight and volume as an index of obesity *J Am Med Assoc*. 1942;118:495-8.
27. Clarys JP, Martin AD, Drinkwater DT. Gross Tissue Weights in the Human Body By Cadaver Dissection. *Human Biology*. 1984;56(3):459-73.
28. Ellis KJ. Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiological Reviews*. 2000;80(2):649-80.

29. Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de robeslte. Presse Med. 1947;30:339-40.
30. Larsson B, Svarda K, L LW, Wllhelmsen L, Bjorntorp P, Tibbln G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants In the study of men born in 1913. Br Med J. 1984;288:1401-4.
31. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yarto K. Central obesity and coronary heart disease in men. Lancet. 1987;1:822-4.
32. DuclmatJere P, Richard J, CamWen F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease. The Paris Prospective Study. Int J Obes (Lond). 1986;10:229-40.
33. Bonora E, Zenere M, Branzi P, Bagnani M, Maggiulli L, Tosi F, et al. Influence of Body Fat and its Regional Localization on Risk Factors for Atherosclerosis in Young Men. Am J Epidemiol. 1992;135(11):1271-8.
34. Barakat HA, Burton DS, Carpenter JW, Holbert D, Israel RG. Body fat distribution, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease of male subjects. Int J Obes. 1988;12(5):473-80.
35. Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. Diabetes. 1989;38(3):304-9.
36. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, et al. Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Both Type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Men and Women Diabetes Care. 2003;26(2):372-9.

37. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:E941–E8.
38. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obesity Research.* 2003;11(1):5-16.
39. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *TEM.* 2000;11(8):327-32.
40. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in meN. *Metabolism.* 1992;41:1242–8.
41. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:563–7.
42. Dixon AK. Abdominal fat assessed by computed tomography: sex difference in distribution. *Clinical Radiology.* 1983;34(2):189-91.
43. Staten MA, Totty WG, Kohrt WM. Measurement of fat distribution by magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 1989;24(5):345-9.
44. Engeland A, Bjorge T, Selmer RM, Tverdal A. Height and body mass index in relation to total mortality. *Epidemiology.* 2003;14:293–9.
45. McGee DL, The Diverse Populations Collaboration. Body Mass Index and Mortality: A Meta-analysis Based on Person-level Data from Twenty-six Observational Studies. *Ann Epidemiol.* 2005;15:87–97.

46. Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL, Imperatore G, Williams DE, Flegal KM, et al. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults (erratum in JAMA 2005;294:182). JAMA. 2005;293:1868-74.
47. Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Body Fat and Fat-Free Mass and All-Cause Mortality. Obesity Research. 2004;12:1042-9.
48. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger B-M, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men - a 22-year follow-up. The study of men born in 1913 International Journal of Obesity. 2000;24(1):33-7.
49. Roubenoff R, Kehayias J. The meaning and measurement of lean body mass. Nutr Rev. 1991;49:163-75.
50. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. Endocrinology. 2003;144(6):2195-200.
51. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. Am J Clin Nutr. 1986;44(6):739-46.
52. Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48(6):803-11.
53. Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. Atherosclerosis. 1994;107(2):239-46.
54. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments:

Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39-48.

55. Despres JP, Lemieux S, Lamarche B, Prud'homme D, Moorjani S, Brun LD, et al. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(Suppl.1):S76-S86.

56. Wang Z-M, Pierson-Jr RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:19-28.

57. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. Bethesda: National Institutes of Health; 1998.

58. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *British Medical Bulletin*. 1997;53(2):238-52.

59. Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29(1):1-5.

60. Adair LS. Child and adolescent obesity: Epidemiology and developmental perspectives. *Physiology & Behavior*. 2008;94:8-16.

61. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry (WHO technical report series 854). Geneva: WHO; 1995.

62. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And

Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486–97.

63. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 2008;37(3):663-84.

64. World Health Organization. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2008.

65. Leea CMY, Huxleya RR, Wildmanb RP, Woodwardc M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 2008;61:646-53.

66. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. Nutrition Research Reviews. 2010;23:247–69.

67. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Ballart JF, Salvadó JS, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. Public Health Nutrition. 2011;14(10):1702–13.

68. Linhares RS, Horta BL, Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Olinto MTA. Distribuição de obesidade geral e abdominal em adultos de uma cidade no Sul do Brasil. Cad Saúde Pública. 2012;28(3):438-48.

69. Martins IS, Marinho SP. The potential of central obesity antropometric indicators as diagnostic tools. Rev Saúde Pública. 2003;37(6):760-7.

70. Castanheira M, Olinto MTA, Gigante DP. Associação de variáveis sócio-demográficas e comportamentais com a gordura abdominal em adultos: estudo de base populacional no Sul do Brasil. Cad Saúde Pública. 2003;19(Sup. 1):S55-S65.

71. Olinto MTA, NÁCUL LC, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S. Intervention levels for abdominal obesity: prevalence and associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2006;22(6):1207-15.
72. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(11):1530-2.
73. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4206–10.
74. Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Human Reproduction*. 1997;12(Supplement 1):72–93.
75. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21:697–738.
76. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Jr AWF. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796–808.
77. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
78. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
79. Lovejoy JC, Smith SR, Rood JC. Comparison of Regional Fat Distribution and Health Risk Factors in Middle-Aged White and African American Women: The Healthy Transitions Study. *Obesity Research*. 2001;9(1):10-6.
80. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of Supervised Progressive Resistance-Exercise Training Protocol on Insulin

Sensitivity, Glycemia, Lipids, and Body Composition in Asian Indians With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1282–7.

81. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue on Cardiometabolic Risk Factors: The Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5419 –26.

82. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential Fat Deposition in Subcutaneous Versus Visceral Depots Is Associated with Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1756 –E60.

83. Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, O'Donnel CJ, Fox CS. Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue: A Protective Fat Depot? *Diabetes Care*. 2009;32(6):1068-75.

84. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278:E941-E8.

85. Golan R, Shelef I, Rudich A, Gepner Y, Shemesh E, Chassidim Y, et al. Abdominal Superficial Subcutaneous Fat: A putative distinct protective fat subdepot in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:640–7.

86. Misra A, Garg A, Abate N, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obes Res*. 1997;5(2):93-9.

87. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson-Jr RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:317-26.

88. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple

anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-8.

89. Willett WC. Anthropometric measures and body composition. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 244–72.

90. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:315–21.

91. Kissebah AH. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev.* 1997;5:8-20.

92. Wang J, Gallagher D, Thornton JC, Yu W, Horlick M, Pi-Sunyer FX. Validation of a 3-dimensional photonic scanner for the measurement of body volumes, dimensions, and percentage body fat. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):809-16.

93. Wells JCK, Ruto A, Treleaven P. Whole-body three-dimensional photonic scanning: a new technique for obesity research and clinical practice. *Int J Obes.* 2008;32:232-8.

94. Demerath EW, Reed D, Choh AC, Soloway L, Lee M, Czerwinski SA, et al. Rapid Postnatal Weight Gain and Visceral Adiposity in Adulthood: The Fels Longitudinal Study. *Obesity.* 2009;17:2060–6.

95. Rolfe EDL, Loos RJ, Druet C, Stolk RP, Ekelund U, Griffin SJ, et al. Association between birth weight and visceral fat in adults. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:347-52.

96. Abate N, Burns D, Peshock RM, Garg A, Grundy SM. Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers. *J Lipid Res.* 1994;35(8):1490-6.

97. Ross R, Léger L, Morris D, Guise Jd, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol.* 1992;72(2):787-95.
98. Rezende F, Rosado L, Franceschinni S, Rosado G, Ribeiro R, Marins JCB. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. *Arch Latinoam Nutr.* 2007;57(4):327-34.
99. Van-der-Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:187-96.
100. Radominski RB, Vezozzo DP, Cerri GG, Halpern A. O Uso da Ultra-Sonografia na Avaliação da Distribuição de Gordura Abdominal. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44(1):5-12.
101. Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:593–9.
102. Pineau J-C, Guihard-Costa A-M, Bocquet M. Validation of Ultrasound Techniques Applied to Body Fat Measurement: A Comparison between Ultrasound Techniques, Air Displacement Plethysmography and Bioelectrical Impedance vs. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:421–7
103. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann-Jr O, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Ultrasonography for the Evaluation of Visceral Fat and Cardiovascular Risk. Hypertension. 2001;38:713-7.
104. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis IA, et al. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:209–14.

105. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *The British Journal of Radiology*. 2012;85:1–10.
106. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges, and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002;31:285–93.
107. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:778–83.
108. Heikkinen E. A life course approach: research orientations and future challenges. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2011;8(1):7-12.
109. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of health and disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
110. Freud S. A General Introduction to Psychoanalysis. New York City: New York Boni and Liveright; 1922.
111. Dubos R, Savage D, R RS. Biological Freudianism. Lasting effects of early environmental influences. *Pediatr*. 1966;38:789–800.
112. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6590):83–6.
113. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077-81.
114. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
115. Barker DJ. Childhood causes of adult diseases. *Arch Dis Child*. 1988;63(7):867-9.

116. Paneth N, Susser M. Early origin of coronary heart disease (the 'Barker hypothesis'). *BMJ*. 1995;310:411-12.
117. West-Eberhard M. Developmental plasticity and evolution. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003.
118. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-22.
119. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62-7.
120. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595-601.
121. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001;60:5-20.
122. Prentice AM. Early influences on human energy regulation: Thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiology & Behavior*. 2005;86:640 – 5.
123. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:955-9.
124. Dietz WH. Periods of Risk in Childhood for the Development of Adult Obesity—What Do We Need to Learn? *J Nutr*. 1997;127:1884S–6S.
125. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *Journal of Nutrition*. 2001;131:871S–3S.
126. Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutrition*. 2002;5:93–103.

127. Adair L, Prentice AM. A critical evaluation of the fetal origins hypothesis and its implications for developing countries. *Journal of Nutrition*. 2004;134:191–3.
128. Oken E, Gillman MW. Fetal Origins of Obesity. *Obes Res*. 2003;11:496-506.
129. Sørensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sørensen TIA. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood. *BMJ*. 1997;315:1137.
130. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ*. 2001;323:1331-5.
131. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(Suppl 8):S1–S107.
132. Stettler N, Tershakovec AM, Zemel BS, Leonard MB, Boston RC, Katz SH, et al. Early risk factors for increased adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:378–83.
133. Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult men—a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1537–45.
134. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-57.
135. Adair LS, Martorell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr* 2009. 2009;89:1383–92.

136. Richter LM, Victora CG, Hallal PC, Adair LS, Bhargava SK, Fall CH, et al. Cohort Profile: The Consortium of Health-Orientated Research in Transitioning Societies. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):621-6.
137. Druet C, Ong KK. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(3):489–502.
138. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obesity Reviews*. 2009;10:383–92.
139. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *Developmental and epigenetic pathways to obesity. Int J Obes*. 2008;32:S62-S71.
140. Brown N, Sasidharan CK, Fisher D. Early growth and markers of cardiovascular risk in Keralan children in the Integrated Child Development Scheme. *Public Health Nutrition*. 2009;13(7):1042–8.
141. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia*. 2000;43:54-60.
142. Corvalan C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol*. 2007;36:550–7.
143. Dahly DL, Adair LS. Does lower birth order amplify the association between high socioeconomic status and central adiposity in young adult Filipino males? *Int J Obes*. 2010;34:751–9.
144. Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ET, Wit JM, Dekker FW, et al. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat

distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:480-7.

145. González DA, Nazmi A, Victora CG. Growth from birth to adulthood and abdominal obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obesity.* 2010;34:195-202.

146. Kindblom JM, Lorentzon M, Hellqvist A, Lonn L, Brandberg J, Nilsson S, et al. BMI Changes During Childhood and Adolescence as Predictors of Amount of Adult Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Men The GOOD Study. *Diabetes.* 2009;58:867–74.

147. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth MEJ. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes.* 2002;26:40-7.

148. Laitinen J, Pietilainen K, Wadsworth M, Sovio U, Jarvelin MR. Predictors of abdominal obesity among 31-y-old men and women born in Northern Finland in 1966. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2004;58:180-90.

149. Law CM, Barker DJP, Osmond C, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 1992;46:184-6.

150. Leunissen RWJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Influence of birth size on body composition in early adulthood: the programming factors for growth and metabolism (PROGRAM)-study. *Clinical Endocrinology.* 2009;70:245 –51.

151. Li H, Stein AD, Barnhart HX, Ramakrishnan U, Martorell R. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1498–505.

152. Loos RJF, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young women: a prospective twin study. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:676–82.

153. McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:907–13.
154. McNeely MJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Tsai EC, Boyko EJ. The Association Between Birth Weight and Visceral Fat in Middle-age Adults. *Obesity.* 2007;15:816-9.
155. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of Being Born Small for Gestational Age on Body Composition: An 8-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3804-9.
156. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, Jensen JE, Storgaard H, Poulsen P, et al. Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. *Diabetes Care.* 2005;28:151–3.
157. Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Biswas SKD, Leary SD, et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:456 – 66.
158. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and Child Growth and Fatness and Fat Distribution in Guatemalan Adults. *Am J Epidemiol.* 1999;149:177-85.
159. Silva AAMd, Vasconcelos AGG, Bettiol H, Barbieri MA. Socioeconomic status, birth weight, maternal smoking during pregnancy and adiposity in early adult life: an analysis using structural equation modeling. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(1):15-29.
160. Te-Velde SJ, Twisk JWR, Mechelen Wv, Kemper HCG. Birth Weight, Adult Body Composition, and Subcutaneous Fat Distribution. *Obes Res.* 2003;11:202-8.

161. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced Maternal Age and Adverse Perinatal Outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(4):727-33.
162. Nassar AH, Usta IM. Advanced Maternal Age. Part II: Long-Term Consequences. *Amer J Perinatol*. 2009;26(2):107-12.
163. Rudang R, Mellstrom D, Clark E, Ohlsson C, Lorentzon M. Advancing maternal age is associated with lower bone mineral density in young adult male offspring. *Osteoporosis International*. 2012;23(2):475-82.
164. Gemma C, Sookoian S, Alvariñas J, García SI, Quintana L, Kanevsky D, et al. Maternal Pregestational BMI Is Associated With Methylation of the PPARGC1A Promoter in Newborns. *Obesity*. 2009;17:1032–9.
165. Stevens A, Begum G, White A. Epigenetic changes in the hypothalamic pro-opiomelanocortin gene: A mechanism linking maternal undernutrition to obesity in the offspring? *European Journal of Pharmacology*. 2011;660(1):194–201.
166. Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obesity Reviews*. 2012;13:347–67.
167. Power C, Jefferis BJMH. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol*. 2002;31(2):413-9.
168. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):201–10.
169. Syme C, Abrahamowicz M, Mahboubi A, Leonard GT, Perron M, Richer L, et al. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and accumulation of intra-abdominal fat during adolescence. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(5):1021-5.
170. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:61-73.

171. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ*. 1990;301:259–62.
172. Kaijser M, Bonamy A-KE, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal Risk Factors for Diabetes in Later Life. *Diabetes*. 2009;58(3):523-6.
173. Rogers I, the EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *International Journal of Obesity*. 2003;27:755 – 77.
174. McCormick MC. The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312:82-90.
175. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10 ed. Geneva: WHO; 1992.
176. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of Intrauterine Growth Restriction and the Postnatal Development of the Metabolic Syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1092(1):138-47.
177. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res*. 1998;49(Suppl 2):1-6.
178. Mandruzzato G. Guidelines for intrauterine growth restriction and chronic fetal hypoxaemia. *TMJ*. 2008;59(2):152-60.
179. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004;134(1):205-10.
180. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, et al. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(2):173-80.

181. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Leary SD, Saperia J, Chachyamma KJ, et al. Truncal Adiposity is Present at Birth and in Early Childhood in South Indian Children. *Indian Pediatr.* 2005;42(6):527-38.
182. Kuh D, Hardy R. A life course approach to women's health. Oxford: Oxford University Press; 2002.
183. Choi CS, Kim CH, Lee WJ, Park JY, Hong SK, Lee MG, et al. Association between birth weight and insulin sensitivity in healthy young men in Korea: role of visceral adiposity. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2000;49:53-9.
184. Araújo CL, Hallal PC, Nader GA, Neutzling MB, Vieira MF, Menezes AMB, et al. Effect of birth size and proportionality on BMI and skinfold thickness in early adolescence: prospective birth cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009;63:634-9.
185. Stettler N. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes.* 2007;31:1035-43.
186. Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses. Geneva: World Health Organization; 2007. 52 p.
187. Fall CHD, Borja JB, Osmond C, Richter L, Bhargava SK, Martorell R, et al. Infant-feeding patterns and cardiovascular risk factors in young adulthood: data from five cohorts in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol.* 2011;40(1):47-62.
188. Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding, early growth and later obesity. *Obesity Reviews.* 2007;8(Suppl. 1):51-4.

189. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life – a systematic review. *Obesity Reviews*. 2005;6:143–54.
190. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, the ALSPAC Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:967–71.
191. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000;133:176–82.
192. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002;45:342–8.
193. Boersma B, Wit JM. Catch-up Growth. *Endoc Rev*. 1997;18(5):646–61.
194. Euser AM, Wit CCd, Finken MJJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Hormone Research*. 2008;70:319-28.
195. Victora CG, Barros FC. Commentary: The catch-up dilemma— relevance of Leitch's 'low-high' pig to child growth in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2001;30(2):217-20.
196. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res*. 1997;48(Suppl 1):17-24.
197. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(1):129-35.
198. Guo SS, Huang C, Maynard LM, Demerath E, Towne B, Chumlea WC, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to

adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(12):1628-35.

199. Freedman DS, Kettel-Khan L, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(4):543-9.

200. Williams SM, Goulding A. Patterns of Growth Associated With the Timing of Adiposity Rebound. *Obesity.* 2009;17(2):335–41.

201. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2004;9:419-25.

202. Ananth CV, Peltier MR, Getahun D, Kirby RS, Vintzileos AM. Primiparity: An ‘intermediate’ risk group for spontaneous and medically indicated preterm birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2007;20(8):605-11.

203. Dunger DB, Salgin B, Ong KK. Session 7: Early nutrition and later health - Early developmental pathways of obesity and diabetes risk. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2007;66:451–7.

204. Laitinen J, Power C, Järvelin M-R. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:287–94.

205. González D, Nazmi A, Victora CG. Childhood poverty and abdominal obesity in adulthood: a systematic review. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(Sup 3):S427-S40.

206. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997;26(1):224-7.

207. Stuckler D. Population causes and consequences of leading chronic diseases: a comparative analysis of prevailing explanations. *Milbank Q.* 2008;86(2):273-326.
208. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO Press; 2009.
209. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GAe, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *The Lancet.* 2011;377(9781):1949-61.
210. Després JP, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: The cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol.* 2008;24(Suppl D):7D-12D.
211. Victora CG, Barros FC. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:237-42.
212. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Metodologia do estudo da coorte de nascimentos de 1982 a 2004-5, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(suppl.2):7-15.
213. Stolk RP, Wink O, Zelissen PMJ, Meijer R, Gils APGv, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;9(25):1346-51.
214. Jensen MD, Kanaley JA, Reed JE, Sheedy PF. Measurement of abdominal and visceral fat with computed tomography and dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(2):274-8.
215. Keijzer-Veen MG, Euser AM, Van-Montfoort N, Dekker FW, Vandenbroucke JP, Van-Houwelingen HC. A regression model with unexplained residuals was preferred in the analysis of the fetal origins of adult diseases hypothesis *J Clin Epidemiol.* 2005;58:1320-4.

216. Goldstein H. Multilevel Statistical Models. London: Edward Arnold; 1995.

APÊNDICE 1



*Universidade Federal de Pelotas
Centro de Pesquisas
Epidemiológicas*



PROTOCOLO PARA AQUISIÇÃO DE IMAGENS UTILIZANDO ULTRASSONOGRAFIA

GORDURA ABDOMINAL

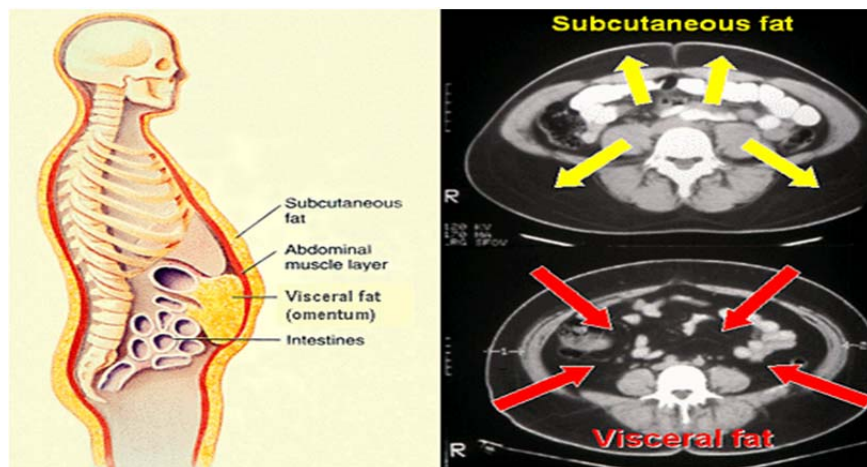


*Giovanny Vinícius Araújo de França
Acompanhamento dos 30 anos*

INTRODUÇÃO

O ultrassom usa ondas de alta frequência, que se espalham pelo corpo, produzindo um eco (reflexão do som) onde ocorre uma mudança de densidade. Por exemplo, no caso de tecido humano, um eco é criado quando um sinal passa de uma região de tecido adiposo para uma região de tecido muscular. Os ecos retornam para o transdutor, onde são reconvertidos em sinais elétricos e, em seguida, em imagens digitais. A imagem produzida depende da densidade do tecido.

Utilizaremos o ultrassom para medir a gordura localizada na região da barriga, que é dividida em duas partes: visceral e subcutânea. A gordura visceral é aquela localizada ao redor dos órgãos da cavidade abdominal. Já a gordura subcutânea é aquela armazenada logo abaixo da pele, que a gente consegue pegar.



PROCEDIMENTOS

Para ligar o aparelho de Ultrassom

- Ligue o nobreak e, após estabilizar, ligue o aparelho de Ultrassom apertando o botão **Power**.

- Aguarde todo o processo de inicialização do aparelho. Esse processo estará finalizado assim que aparecer a tela de aquisição de imagens.
- Certifique-se que o transdutor esteja conectado ao aparelho e que o mesmo seja reconhecido pelo sistema. A princípio, quando o transdutor está conectado ele é automaticamente reconhecido pelo aparelho. Caso haja alguma irregularidade, informe ao doutorando de plantão para que o mesmo tome as devidas providências.
- Cuidado com o transdutor! Deixe-o sempre apoiado sobre o aparelho e, ao segurá-lo para obter as imagens, não deixe que o mesmo fique balançando ou bata contra qualquer superfície rígida. O impacto pode resultar em danos irreparáveis.

Recebendo o participante

- Antes de receber o(a) participante, certifique-se de que o aparelho esteja preparado para a aquisição das imagens.
- Ao receber o(a) participante, preencha a ficha de controle do ultrassom, no qual constam as seguintes informações:
 - o Número de identificação do(a) participante
 - o Nome do participante
 - o Sexo do(a) participante
 - o Para as mulheres, será perguntado se está:
 - Grávida (sim/não)
 - Amamentando (sim/não)

- o Realização de cirurgia na região abdominal e presença de cicatriz (localização)
 - Realização de lipoaspiração abdominal e, se sim, quando (mês/ano).
- As *mulheres grávidas* não farão o exame de ultrassom. Caso seja encaminhada uma mulher grávida para a sala do ultrassom, explique a ela que **o exame não será realizado porque a gravidez modifica a distribuição de gordura abdominal e o aparelho de ultrassom que temos não está preparado para ver o bebê**. Marque no crachá como se o exame tivesse sido realizado e preencha o formulário, assinalando que a participante está grávida.
- As mulheres que estiverem amamentando farão o exame se o parto tiver acontecido há três (3) meses ou mais. Se o parto tiver ocorrido há menos de três (3) meses, explique para a participante que o exame não será realizado. Marque no crachá como se o exame tivesse sido realizado e preencha o formulário, assinalando que a participante teve filho nos últimos três meses.

Preparação para realização do exame

Ao receber o participante, explique para ele sobre o procedimento que será realizado, da seguinte forma:

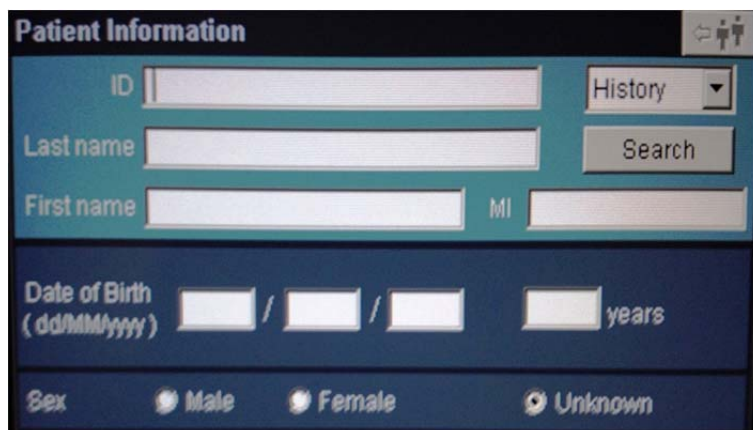
- o **“Bom dia/Boa tarde/Boa noite! Agora iremos realizar um exame de ultrassom da região abdominal (da barriga). A gordura localizada na região da barriga é dividida em duas**

partes: visceral e subcutânea. A gordura visceral é aquela localizada ao redor dos órgãos da cavidade abdominal. Já a gordura subcutânea é aquela armazenada logo abaixo da pele, que a gente consegue pegar (*Mostrar foto*). Peço que tu te deites sobre a maca <aponte aonde deve colocar a cabeça> e levante um pouco a sua camiseta, na altura da marca que foi colocada. Tu tens alguma dúvida? Podemos continuar?”.

Lembre-se: o participante virá para a sala do ultrassom após ter passado pela antropometria. Assim, já terá uma marca sobre a pele no local onde a linha do processo xifóide intercepta a circunferência da cintura. Esta é o local onde o transdutor será posicionado para a medição da gordura intra-abdominal e subcutânea.

Inserindo um novo paciente

- Para iniciar o novo exame, clicar no botão “New patient” ().
- Preencher os dados pedidos na tela: ID (número da coorte), Last name (nome completo), First name (repetir o número da coorte), date of birth (data de nascimento), Sex (male=masculino, female=feminino).



The screenshot shows a 'Patient Information' form with the following fields and controls:

- ID**: A text input field.
- Last name**: A text input field.
- First name**: A text input field.
- MI**: A text input field.
- Date of Birth (dd/MM/yyyy)**: Three separate input fields for day, month, and year, followed by a 'years' label.
- Sex**: Three radio buttons labeled 'Male', 'Female', and 'Unknown'.
- History**: A dropdown menu.
- Search**: A button.

- Selecionar o protocolo para iniciar o exame. Basta selecionar a tipo de exame (exam type) “**abdomen**” e clicar em **CONFIRM**.

- Será selecionado automaticamente o transdutor convexo, que será utilizado para aquisição das imagens da região abdominal. Abrirá a configuração para a aquisição da imagem de espessura intra-abdominal (gordura visceral).

Protocolo de espessura intra-abdominal (gordura visceral)

A medição de gordura visceral é realizada com o transdutor colocado **longitudinalmente**.

- Aplicar uma quantidade generosa de gel no transdutor.
- Colocar o transdutor sobre o local originalmente marcado

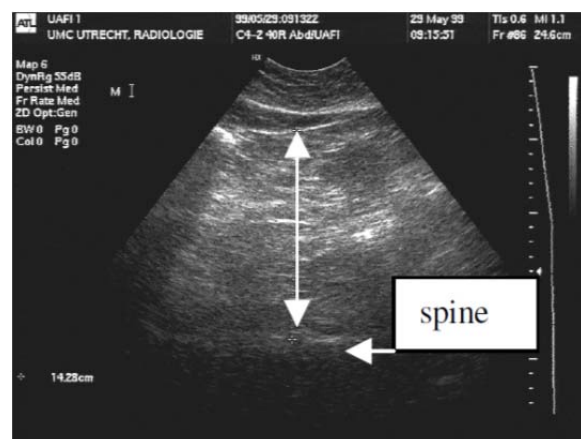


Fig 1. Intra-abdominal depth

(onde a do processo xifóide intercepta a circunferência da cintura).

- Certifique-se de que a profundidade (*depth*) está fixada em 15 centímetros e o ganho (*gain*) está fixado em 40.
- Posicione o transdutor e incline até que a coluna vertebral esteja claramente visível e posicionada na horizontal. Uma vez que a coluna vertebral é identificada, levante o transdutor até que o abdome não esteja comprimido.
- Se a coluna está muito perto da parte inferior da imagem (isso acontece normalmente em indivíduos obesos), selecionaremos outra configuração (). Essa opção deve ser utilizada exclusivamente nos casos em que a coluna não puder ser identificada e será explicada posteriormente nesse manual.
- Obtenha a melhor imagem de modo a visualizar:
 - o O limite inferior do peritônio;
 - o A aorta, disposta horizontalmente na imagem;
 - o A coluna vertebral, disposta horizontalmente na imagem.

- Neste ponto, mantenha a imagem, conte até cinco (5) e aguarde uma expiração calma. Ao final da expiração, pressione o botão **Freeze** ().

- Pressione o botão de gravação de um clipe (). Será gravado um clipe de 5 segundos, retrospectivamente.

- Você pode voltar no clipe gravado para encontrar a melhor imagem. Para

isso, utilize o **trackball** ().

- Selecione uma imagem para mensuração e clique em **Still Store** (



) para gravar essa imagem. As qualidades de uma boa imagem para mensuração são:

- o Aorta e coluna vertebral dispostas horizontalmente na imagem;
 - o Peritônio bem definido, tendo sido frisada a imagem ao final de uma expiração calma;
 - o Limites das estruturas anatômicas bem definidos;
 - o Não ter sinais de compressão do tecido;
 - o Nos casos em que é difícil manter a qualidade de toda a imagem (excesso de gases, alças intestinais destendidas), deve-se priorizar que o centro da imagem esteja bem definido e nítido.
- Na imagem selecionada, será feita a mensuração, **sempre no centro da**

imagem. Para isso, você deve clicar no botão **CALC** (



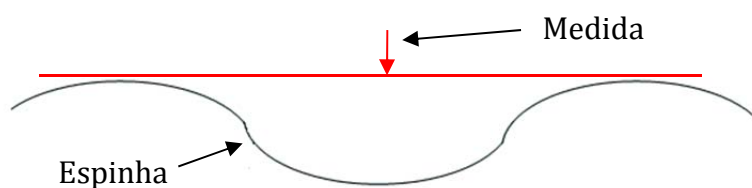
) Utilizando o *trackball*, posicione a haste superior no limite inferior do peritônio e clique

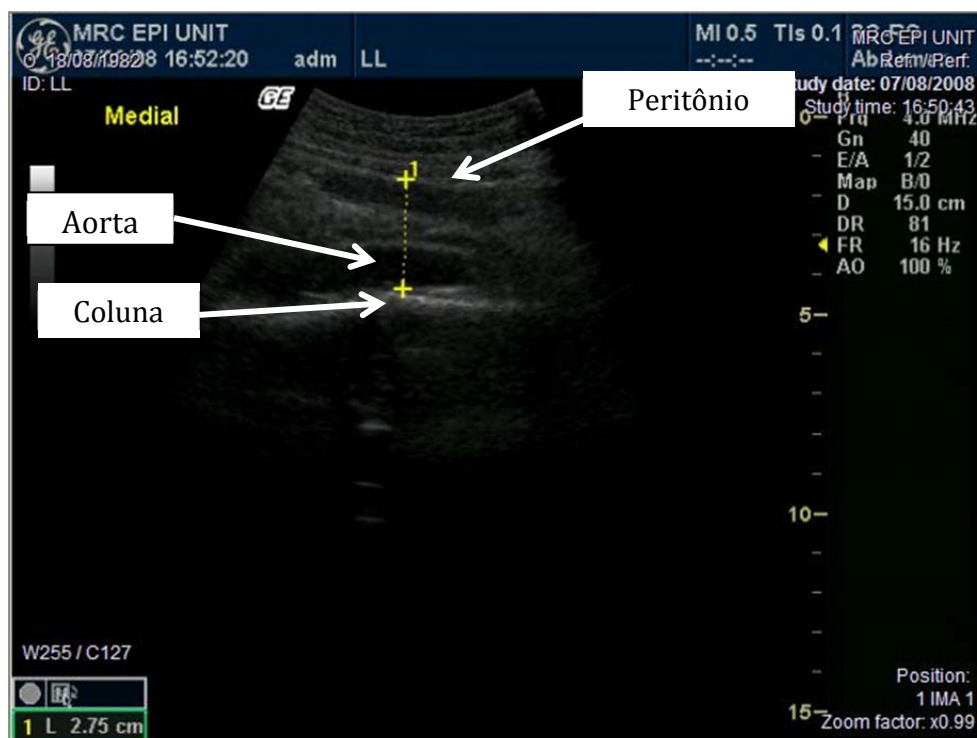
em **SET** (



) Posteriormente, posicione a haste inferior na borda da

crista da vértebra (figura) e clique em **SET** (





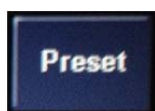
- Anote o resultado em centímetros (cm) no formulário de mensurações.

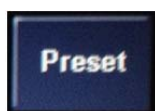


- Clique novamente em **Still Store** () para gravar essa imagem

Protocolo de gordura subcutânea

- Esta medição é realizada com o transdutor em posição **transversal**.
- No painel de controle (*touch screen*), alteraremos o *preset* para a medida



subcutânea. Clique em  (1) → “Abdômen” (2) → “Abdome subcutâneo” (3).



- Aplicar uma quantidade generosa de gel no transdutor e colocar o transdutor onde a medição da espessura intra-abdominal foi obtida.

- Localizar os músculos reto-abdominais e linha alba. Garantir que eles estejam na horizontal e no centro da imagem.



Fig 2. Subcutaneous fat depth

- Para evitar a compactação da camada de gordura subcutânea, levante o transdutor o mais alto possível.
- Um pouco antes de a sonda perder o contato com a pele, mantenha a imagem, conte até cinco (5) e aguarde uma expiração calma.

- Ao final da expiração, pressione o botão **Freeze** ().

- Pressione o botão de gravação de um clipe (). Será gravado um clipe de 5 segundos, retrospectivamente.

- Você pode voltar no clipe selecionado para encontrar a melhor imagem.



Para isso, utilize o **trackball** (

- Selecione uma imagem para mensuração e clique em **Still Store** (



) para gravar essa imagem.

- Na imagem selecionada, será feita a mensuração, **sempre no centro da**

imagem. Para isso, você deve clicar no botão **CALC** (



) Utilizando o

trackball, posicione a haste superior no limite inferior da pele e clique em **SET** (



) Posteriormente, posicione a haste inferior na borda da

linha alba e clique em **SET** (



- Anote o resultado em centímetros (cm) no formulário de mensurações.

- Clique novamente em **Still Store** (

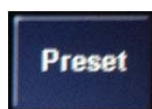


) para gravar essa imagem.

- Para finalizar o exame, clique no botão “New patient” (

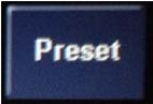


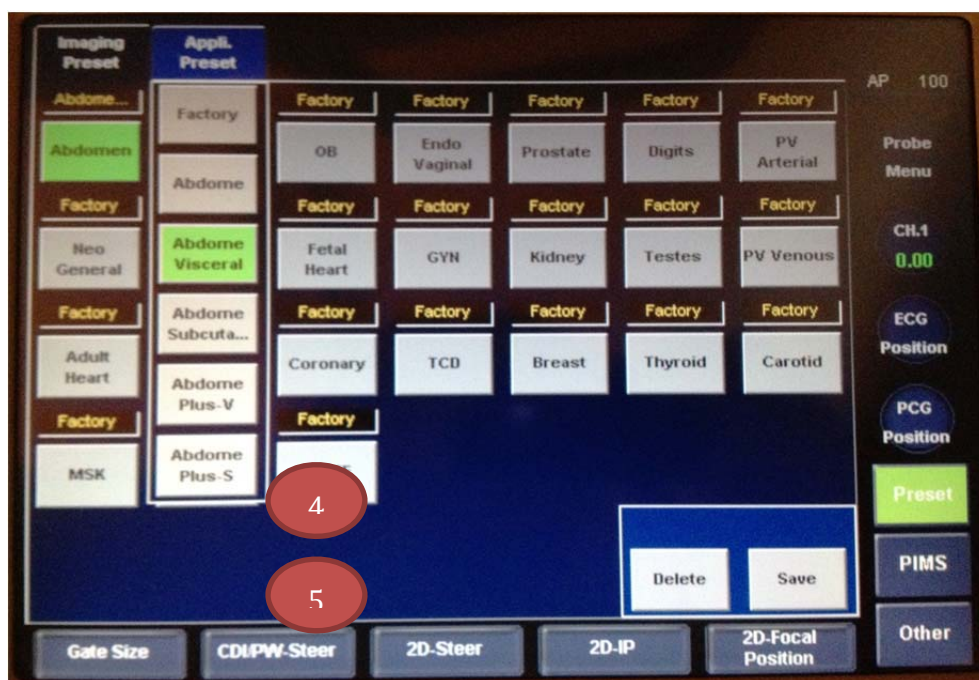
) Para realizar o exame de carótida, basta clicar em **Preset** no painel de controle (*touch screen*) e alterar a configuração.



Protocolo Adome Plus

O protocolo Abdome Plus deve ser utilizado apenas nos casos em que, ao se tentar mensurar a espessura intra-abdominal, não for possível visualizar a aorta e a coluna vertebral. Isso acontece em indivíduos com circunferência da cintura muito aumentada. Ressaltamos que esse é um problema para o ultrassom, mas não para outras medidas, como as realizadas na antropometria. O protocolo será realizado da mesma forma, com a diferença de que, ao invés de selecionar os *presets* já utilizados, utilizaremos os presets (figura): Abdome Plus-V (visceral) (4) e Abdome Plus-S (subcutâneo) (5).

- Para a medida visceral, no painel de controle (*touch screen*), alteraremos o *preset* para a medida subcutânea. Clique em  → “Abdômen” → “Abdome Plus-V”.
- Para tomada das medidas, proceda como já foi mencionado anteriormente, seguindo os mesmos critérios para seleção das imagens.



Registro das mensurações

O registro dos exames realizados e mensurações será feito, individualmente, no formulário abaixo. Esse formulário será, posteriormente, digitado.

 Universidade Federal de Pelotas Centro de Pesquisas Epidemiológicas Coorte de 1982 – Acompanhamento dos 30 anos 	
1. Número de identificação do participante:	
2. Nome do participante:	
3. Sexo do participante:	(1) Masculino (2) Feminino
4. Fez alguma cirurgia na região abdominal?	(1) Sim (2) Não
5. Fez cirurgia plástica abdominal (lipoaspiração)?	(1) Sim (2) Não
6. Se sim, quando (mês/ano)?	___/____
Apenas para mulheres	
4. Está grávida?	(1) Sim (2) Não
5. Teve filho nos últimos três (3) meses?	(1) Sim (2) Não
6. Está amamentando?	(1) Sim (2) Não
Mensurações	
7. Circunferência da cintura (cm):	___,___ cm
8. Espessura intra-abdominal (cm):	___,___ cm
9. Espessura da gordura subcutânea (cm):	___,___ cm

APÊNDICE 2

 Universidade Federal de Pelotas Centro de Pesquisas Epidemiológicas Coorte de 1982 - Acompanhamento dos 30 anos 	
1. Data do exame:	___/___/____
2. Hora de início do exame:	__:__h
3. Número de identificação do/a participante:	
4. Primeiro nome do/a participante:	
5. Data de nascimento do/a participante:	___/___/____
6. Sexo do/a participante:	(1) Masculino (2) Feminino
7. A que horas tu fizeste a tua última refeição?	__:__h
8. Hora do fim do exame:	__:__h
ULTRASSOM ABDOMINAL	
9. Fizeste alguma cirurgia na região abdominal?	(1) Sim (2) Não
10. Fizeste cirurgia plástica abdominal (lipoaspiração)?	(1) Sim (2) Não
11. Se sim, quando (mês/ano)?	___/____
Apenas para mulheres	
12. Está grávida?	(1) Sim (2) Não (7)NSA
13. Teve filho nos últimos três (3) meses?	(1) Sim (2) Não (7)NSA
14. Está amamentando?	(1) Sim (2) Não (7)NSA
Mensurações	
15. Circunferência da cintura (cm):	_____ mm
16. Espessura intra-abdominal (mm):	_____ mm
17. Espessura da gordura subcutânea total (mm):	_____ mm
18. Espessura da gordura subcutânea superficial (mm)	_____ mm

Protocolos realizados	Local	Marque com (X) o protocolo que NÃO foi realizado	
	Abdômen	Visceral	
		Subcutânea total	
		Subcutânea superficial	
		Subcutânea profunda	
	Carótida E	Varredura	
		Imagem longitudinal	
	Carótida D	Varredura	
		Imagem longitudinal	

Parecer técnico:

Assinatura da técnica

Assinatura do doutorando responsável



This is to certify that

Giovanny Araujo

has completed the training course in

Ultrasound (Abdominal Adiposity)

at MRC Epidemiology Unit, Institute of Metabolic Science
Addenbrooke's Hospital, Cambridge

9th February 2012

Dr Emanuella De Lucia Rolfe
Anthropometry Specialist

ANEXO 2

Critérios para avaliação da qualidade das imagens de ultrassonografia.

	Sim	Não
<i>Visceral</i>		
1. Imagem “congelada” durante expiração calma.	☐	☐
2. Não há evidência de compressão da cavidade abdominal.	☐	☐
3. A coluna está disposta horizontalmente.	☐	☐
4. O primeiro caliper está situado no limite inferior do peritônio.	☐	☐
5. O segundo caliper está situado na superfície da coluna vertebral.	☐	☐
6. Os calipers estão situados verticalmente em uma linha reta.	☐	☐
7. É possível identificar claramente as estruturas anatômicas de referência.	☐	☐
<i>Subcutâneo</i>		
8. Os músculos reto-abdominais e a linha alba estão dispostos horizontalmente.	☐	☐
9. Há plena descompressão do tecido, sem perda de contato do transdutor com a pele.	☐	☐
10. Os calipers estão situados verticalmente em uma linha reta.	☐	☐
11. É possível identificar claramente as estruturas anatômicas de referência.	☐	☐
NOTA: A classificação da imagem obedecerá aos seguintes critérios: Todas as respostas corretas = A; 2 incorretas = B ; 3 ou mais incorretas = C.		

ANEXO 3



Investigadores responsáveis: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta,
Prof. Dra. Denise Petrucci Gigante e Prof. Dra. Helen Gonçalves

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado jovem,

O Centro de Pesquisas em Saúde da Faculdade de Medicina (Universidade Federal de Pelotas) vem acompanhando há anos os nascidos em 1982, na cidade de Pelotas. Seguindo esse trabalho, voltamos a procurar todos os participantes agora em 2012. O objetivo desta visita é avaliar as condições de saúde aos 30 anos e outros aspectos como, por exemplo, trabalho, renda, composição familiar e escolaridade.

Procedimentos: Para que possamos avaliar corretamente a tua saúde, algumas medidas e exames serão necessários, além de responderes algumas questões. Um dos questionários possui perguntas mais íntimas, mas o teu nome não aparecerá nele e tu responderás sozinho (a). Serão realizadas medidas de peso, altura, dobras da pele e do músculo do polegar (para avaliar gordura e massa muscular) e circunferência da cintura, conforme já feito em outras visitas. Também serão realizadas medidas de avaliação da força muscular (utilizando um aparelho chamado dinamômetro), capacidade dos pulmões, da pressão arterial, acelerometria (para avaliação da atividade física), ultrassom abdominal (para avaliar quantidade de gordura no abdômen) e de uma artéria do pescoço, a carótida, para avaliar o fluxo de sangue que passa por ela.

Será feita coleta de sangue (com material estéril e descartável), por pessoa treinada, a fim de analisar a glicemia (açúcar no sangue), perfil lipídico (gorduras no sangue), proteína C-Reativa (processo inflamatório) e DNA. A extração de DNA e posterior análise identificarão características genéticas associadas ao crescimento e a saúde. Esse é um exame que poderá ser realizado em laboratório fora do Brasil. Esta análise será demorada e não esperamos ter resultados antes de alguns anos. Qualquer análise no DNA que não esteja definida no projeto original desta pesquisa será realizada somente mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, não havendo necessidade de novo consentimento teu a cada análise desse material. Se necessário, serás contatado por nós para receberes algum aconselhamento de saúde.

Para avaliação da composição corporal serão usados equipamentos modernos: DXA (que mede a saúde dos ossos), *BodPod* (que mede o volume do corpo) e foto tridimensional (que avalia as medidas do corpo). Para esses exames, tu terás que trajar roupa e touca de banho, que serão fornecidas pelo estudo.

(LER PARA MULHERES) Só poderemos fazer os exames de composição corporal se tu não estiveres grávida. Tu estás grávida? () Sim () Não

Benefícios: as informações coletadas de todos os jovens serão usadas para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, tumores, entre outras e para compreender como está a saúde de nossos participantes.

Instituição responsável: Centro de Pesquisas Epidemiológicas / Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante
Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Telefone: 3284 1315



COORTE DE NASCIMENTO DE 1982 – PELOTAS

Visita 30 anos

Riscos e possíveis reações: Nenhum dos aparelhos e exames que avaliam a composição corporal é invasivo ou te causará qualquer dor ou desconforto. Na coleta de sangue sentirás uma picada leve. Na avaliação da função pulmonar, devido a teres que tomar um medicamento, poderás ter palpitações e tremores. Salientamos que receberás atenção especial de um profissional de saúde caso sintas algo durante qualquer procedimento – algo muito incomum.

Confidencialidade: É importante esclarecer que todas as tuas informações são confidenciais, sendo apenas identificadas por um número de uso exclusivo desta pesquisa e serão guardadas em segurança. Só terão acesso a elas, mas sem tua identificação como nome e endereço, os pesquisadores do estudo.

Participação voluntária: A tua participação deverá ser inteiramente voluntária e poderás te recusar a participar ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer problema, prejuízo ou discriminação no futuro.

Despesas: Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade para participares do estudo. Apenas pedimos que respondas às perguntas dos questionários com toda sinceridade.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Pelotas. Tu ficarás com uma cópia deste documento com o nosso telefone e endereço, podendo nos procurar para tirar tuas dúvidas sobre o estudo e a tua participação em qualquer momento. Tua assinatura a seguir significa que entendeste todas as informações e concordas em participar.

Nome: _____

Assinatura: _____ Data: ____ / ____ / 2012

Assinalar abaixo os procedimentos que concordas em fazer:

- ☐ Questionários
- ☐ Antropometria/medidas (peso, altura, força muscular, dobras da pele e circunferência da cintura)
- ☐ Saúde dos ossos
- ☐ Volume do corpo
- ☐ Medidas do corpo – foto 3D
- ☐ Coleta de sangue
- ☐ Pressão arterial
- ☐ Capacidade dos pulmões (espirometria)
- ☐ Ultrassom da carótida e abdominal
- ☐ Acelerometria (atividade física)

Instituição responsável: Centro de Pesquisas Epidemiológicas / Centro de Pesquisas em Saúde Dr. Amílcar Gigante
Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º andar, Telefone: 3284 1315

RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO

HISTÓRICO DA COORTE 82

Todas as crianças nascidas em 1982 na cidade de Pelotas, cujas mães residiam na zona urbana do município no momento do parto, foram elegíveis para um estudo longitudinal. Entre todas as crianças nascidas vivas, menos de 1% foram perdidas e em menos de 1% dos casos as mães se recusaram a participar do estudo. Desde 1982, os membros da coorte foram visitados em diversos momentos. A tabela abaixo apresenta os acompanhamentos realizados na coorte de 1982.

Tabela 1. Descrição dos acompanhamentos da Coorte de 1982.

ANO	ELEGÍVEIS
1982	Todos os participantes da coorte (estudo perinatal)
1983	1/3 da coorte (nascidos entre os meses de janeiro e abril)
1984	Todos os participantes da coorte
1986	Todos os participantes da coorte
1997	27% dos setores censitários da cidade
2000	Todos os homens
2001	Os mesmos de 1997
2004-2005	Todos os participantes da coorte
2012	Todos os participantes da coorte

ACOMPANHAMENTO DOS 30 ANOS

Em 2012, quando os membros da coorte de 1982 completaram 30 anos, realizou-se um novo acompanhamento tendo como elegíveis todos os membros da coorte, intitulado: “Acompanhamento aos 30 anos de idade dos adultos jovens pertencentes à coorte de nascimentos de 1982: Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas. Pelotas, RS”.

Neste relatório serão descritas as etapas do estudo, incluindo atividades que antecederam e que ocorreram durante o trabalho de campo, além de atividades posteriores ao campo como análises de consistência e resultados preliminares.

Atividades anteriores ao trabalho de campo

Localização dos participantes

Na visita realizada em 2004-05, foram registrados dados de identificação dos participantes, tais como: número e nome do participante, nome da mãe e do pai, endereço e telefone (pessoal e de familiares). A partir dessas informações, diversas estratégias foram utilizadas a fim de localizar o maior número possível de membros da coorte.

Inicialmente, realizaram-se ligações para os telefones disponíveis no cadastro com o objetivo de obter informações atualizadas. No entanto, essa estratégia não foi satisfatória. Então, decidiu-se enviar rastreadores aos endereços registrados no acompanhamento de 2004. Para essa tarefa foram selecionados quatro *motoboys*, que deveriam ir ao endereço e obter informações atualizadas do participante. Aqueles que não residiam no mesmo endereço em 2012 foram rastreados a partir de informações fornecidas por familiares e vizinhos, e posteriormente visitados. Esse trabalho começou quatro meses antes do início do trabalho de campo e contou com o auxílio de duas bolsistas. Os participantes, quando localizados, eram informados sobre uma futura visita e recebiam um informativo sobre a pesquisa e alguns resultados. Além disso, também foi realizada a divulgação nos meios de comunicação local, como televisão e jornal impresso.

A partir da lista atualizada dos endereços e telefones foi possível dar início aos agendamentos da visita à clínica de pesquisa do Centro de Pesquisas Epidemiológicas para realização das entrevistas e exames. O agendamento começou a ser realizado uma semana antes do início do trabalho de campo. Com o objetivo de divulgar o acompanhamento da coorte e estimular o comparecimento à clínica, foram divulgadas matérias nas rádios e TVs locais.

Organização e planejamento

O trabalho de organização e planejamento do acompanhamento dos 30 anos da coorte iniciou-se em julho de 2011 e contou com a participação de pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós Graduação em Epidemiologia da UFPel. A equipe se reunia semanalmente para discutir sobre os instrumentos de coleta dos dados, as variáveis a serem coletadas e a logística do trabalho de campo.

Recrutamento de pessoal

O recrutamento de pessoal ocorreu nos meses de abril e maio de 2012. Os candidatos entregaram seus currículos no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, os quais foram analisados e selecionados pelas coordenadoras do estudo. Os principais critérios considerados na seleção foram: ter mais de 18 anos de idade, ter completado o ensino médio e ter disponibilidade de tempo, ou seja, pelo menos 40h semanais. Para os exames de ultrassom foram recrutados técnicos em radiologia.

Treinamentos

Os candidatos que preencheram os critérios gerais foram convidados a participar do treinamento para realização de entrevistas ou para operar aparelhos específicos, de acordo com a formação e experiências prévias. Todos os treinamentos ocorreram nos meses de abril e maio de 2012.

Questionário Geral

O treinamento teórico-prático do questionário geral ocorreu entre os dias 23 e 29 de maio de 2012 nos turnos manhã e tarde, sob a responsabilidade dos pesquisadores e doutorandos envolvidos. O treinamento incluiu: (a) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções; (b) simulações de aplicação do questionário. Durante o treinamento eram realizadas dramatizações para que o grupo de pesquisadores, supervisora e doutorandos pudessem avaliar o desempenho de cada candidato. Ressaltava-se constantemente a importância de recorrer ao manual de instruções em casos de dúvidas.

Participaram deste treinamento 28 candidatos, que concorreram às seguintes vagas: entrevista (4), entretenimento (1), recepção (1). Seis candidatas foram pré-selecionadas por terem trabalhado no acompanhamento de 2011 da coorte de nascimentos de 1993. Apesar da experiência prévia, essas candidatas também participaram do treinamento, uma vez que foram realizadas mudanças nos questionários.

A seleção ocorreu simultaneamente ao treinamento, uma vez que as candidatas eram avaliadas subjetivamente pelos coordenadores do estudo e doutorandos durante as dramatizações, considerando-se a postura, entonação da

voz e desenvoltura. Realizou-se, ainda, uma avaliação por escrito, com questões de múltipla escolha, envolvendo os conteúdos abordados durante o treinamento. Calculou-se, então, a média das notas obtidas na avaliação subjetiva e na prova escrita, sendo essa média utilizada para classificar as candidatas. Foram consideradas aprovadas aquelas que obtiveram média igual ou superior a 6,0, sendo selecionadas para o trabalho seguindo-se a ordem de classificação, até serem completadas as vagas. Assim, de um total de 28 candidatas, nove foram aprovadas e seis selecionadas, ficando as demais na situação de suplência.

Antropometria , MAP, Dinamometria e Pressão Arterial

Para estas medidas havia duas vagas, sendo que uma já estava preenchida por uma candidata pré-selecionada por ter participado da coorte de 1993. Dessa forma, realizou-se um treinamento para selecionar a segunda medidora. O treinamento ocorreu no período de 20 a 24 de abril e de 5 a 7 de maio. As duas candidatas à vaga foram submetidas a treinamento de coleta de medida antropométricas e aferição da pressão arterial. A candidata pré-selecionada também participou do treinamento, a fim de recalibrar suas aferições. Após treinamento e padronização, foi escolhida a candidata com melhores medidas, quanto à validade e reprodutibilidade, conforme os critérios de Habicht (1974)².

Os responsáveis pelo treinamento, padronização e seleção das candidatas foram os doutorandos Gicele Minten, Leonardo Pozza, Gabriela Callo, Giovanni França e Renata Bielemann.

² Habicht JP. Standarization of anthropometric methods in the field. PAHO Bull 1974;76:375-384.

Testes Psicológicos

Para este trabalho foram pré-selecionadas três psicólogas que já haviam trabalhado no acompanhamento de 2011 da coorte de 1993. Devido à necessidade de selecionar mais três profissionais, foi realizado um treinamento do qual participaram quatro candidatas, além das três profissionais que haviam sido pré-selecionadas. O treinamento ocorreu no período de 1 a 3 de junho de 2012, sob responsabilidade dos doutorandos Lenice Muniz e Christian Mola. Consistia na capacitação para aplicação de testes psicológicos, tais como: Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) e Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Das quatro candidatas, somente uma foi aprovada na seleção.

Questionário de frequência alimentar (QFA)

Duas candidatas foram selecionadas para orientar os participantes sobre o preenchimento do QFA, que era autoaplicado e preferencialmente respondido diretamente no computador, a partir de um aplicativo desenvolvido para navegador de internet. As candidatas passaram por um retreinamento, tendo em vista que já haviam realizado essa mesma atividade no acompanhamento de 2011 da coorte de 1993. A doutoranda Janaína Motta foi responsável pelo retreinamento.

Deutério

Para essa função apenas uma funcionária foi treinada. O treinamento teórico-prático ocorreu no período de 19 a 26 de abril de 2012, sob responsabilidade da doutoranda Helen Castillo.

3D Photonic Scanner

No mês de abril de 2012, realizou-se um treinamento com os cinco candidatos à função de técnico do *Three Dimensional Photonic Scanner* (3DPS), com o intuito de selecionar dois desses candidatos. O primeiro treinamento teve início com uma apresentação teórica conduzida no turno da manhã pelo doutorando Leonardo Pozza dos Santos. À tarde, deu-se início ao treinamento prático, com a participação de dez voluntários que tiveram suas medidas aferidas pelo aparelho, alternadamente operado pelos candidatos.

Para avaliação da sessão prática, as medidas obtidas pelo padrão-ouro, o doutorando Leonardo, foram comparadas às medidas dos candidatos. Os dois candidatos que tiveram as medidas mais próximas do padrão-ouro foram selecionados para trabalhar no acompanhamento da coorte de 1982. Após concluída a seleção, os candidatos aprovados tiveram oportunidade de realizar exames adicionais para aperfeiçoamento da técnica e resolução de dúvidas, sempre acompanhados pelo doutorando responsável.

Ultrassom da carótida

Três candidatas a duas vagas foram submetidas ao treinamento que ocorreu do dia 25 a 27 de abril nos turnos da manhã e tarde, sob as responsabilidades dos doutorandos Carolina Viana e Rogério Linhares.

Ultrassom Abdominal

Três candidatas a duas vagas foram submetidas ao treinamento que ocorreu de 3 a 15 de maio nos turnos da manhã e tarde, sob a responsabilidade do

doutorando Giovanny França. O treinamento teórico-prático foi realizado utilizando-se um protocolo desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Cambridge, Inglaterra, com o intuito de coletar medidas de espessura intra-abdominal e de gordura abdominal subcutânea total, superficial e profunda.

Quatro candidatos passaram por uma seleção inicial, baseada nas habilidades para obtenção das medidas e aplicação correta da técnica. Posteriormente, foram realizadas sessões de padronização das medidas e coleta de imagens para obtenção de certificação junto à Universidade de Cambridge. Previamente ao início do trabalho de campo, o doutorando responsável e duas técnicas (Ízola Nunes e Márcia Blank) obtiveram a certificação para coleta e mensuração das imagens. Detalhes adicionais sobre o processo de treinamento e certificação encontram-se no projeto de doutorado do doutorando Giovanny França.

Velocidade de onda de pulso (VOP)

Este exame teve início quando o trabalho de campo já estava em andamento. Por isso, o treinamento ocorreu nos dias 20 e 21 de julho nos turnos manhã e tarde, do qual participaram duas técnicas em radiologia que já trabalhavam no estudo realizando ultrassom de carótida e abdominal. Após o treinamento, uma delas comunicou que não poderia trabalhar nos dois turnos. Assim, foi realizado um treinamento adicional com uma das técnicas responsáveis pelo 3D Photonic Scanner nos dias 31 de julho e 1 de agosto. A doutoranda Carolina foi a responsável por este treinamento.

Bod Pod

Ocorreu no dia 3 de maio no turno da tarde. As duas candidatas já haviam trabalhado no acompanhamento da coorte de 1993 e receberam um retreinamento, sob responsabilidade das doutorandas Silvana e Gabriela.

DXA

Os avaliadores pré-selecionados, por já terem trabalhado em outro acompanhamento exercendo a mesma função, foram submetidos a um treinamento teórico-prático sobre a técnica de tomada das medidas e de calibração. O treinamento ocorreu no dia 2 de maio de 2012, nos turnos da manhã e tarde, sob a responsabilidade da doutoranda Renata Bielemann.

Espirometria

No dia 24 de abril, nos turnos da manhã e tarde, seis candidatas (selecionadas para o estudo, mas em processo de seleção para o equipamento) a duas vagas foram submetidas ao treinamento, sob responsabilidade dos doutorandos Fernando e Fábio. Além disso, todos os doutorandos que trabalharam no campo também foram treinados.

Coleta de sangue

Para a coleta de sangue foi contratada a mesma equipe, de sete pessoas, que havia trabalhado no acompanhamento de 2011 da coorte de 1993, não sendo necessário treinamento.

Acelerometria

A responsabilidade de preparar os acelerômetros que seriam entregues aos participantes da coorte de 1982 continuou sob a responsabilidade do funcionário que havia trabalhado no acompanhamento da coorte 93.

Estudo Piloto

No dia 29 de maio de 2012 foi realizado o estudo piloto. Ele serviu para uma avaliação prévia de toda logística e funcionamento da clínica da coorte de 82, tendo como responsáveis os coordenadores, pesquisadores, supervisora de campo e doutorandos.

Os candidatos selecionados para trabalhar no acompanhamento foram divididos em dois grupos para que em um momento fizessem o papel de “participantes da coorte” para realização de entrevistas e exames corporais e, posteriormente, fossem os responsáveis pela coleta de dados. Essa estratégia permitiu estabelecer o fluxo a ser adotado desde a chegada da pessoa à clínica, leitura do TCLE, realização dos exames nos equipamentos e dos questionários e, principalmente, permitiu estimar o tempo necessário para realização de todas as medidas.

Trabalho de campo

O trabalho de campo teve início no dia 4 de junho de 2012, no turno da manhã às 8:00h, na clínica de pesquisa situada nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. O horário de funcionamento da clínica era

dividido em dois turnos, de modo contínuo, das 8 às 14h (turno da manhã) e das 14 às 20h (turno da tarde).

Logística da clínica de pesquisa

Os participantes eram contatados por telefones e convidados a comparecer à clínica de pesquisa no dia e hora agendados. Inicialmente, 16 participantes eram agendados por dia, oito em cada turno de trabalho. Esse número foi sendo testado e foi aumentando gradativamente, até chegar a 15 agendamentos por turno de trabalho.

Ao chegar na clínica, o participante era atendido na recepção. Neste momento, era solicitado um documento para confirmação dos dados cadastrais. Fazia-se, então, a checagem dos dados pessoais com a planilha de agendamentos. Caso o participante não portasse documento, perguntava-se o nome completo da mãe e esse era conferido em um banco de dados disponível em um dos computadores da recepção. Após a conferência dos dados, o participante recebia um crachá de identificação que continha o nome e um código de barras com o número de identificação. Este crachá deveria ser usado durante todo o tempo de permanência no local. Além de identificar o participante, o crachá mostrava um check-list com todos os exames/entrevistas, garantindo que todos os procedimentos fossem realizados.

Após a entrega do crachá, ocorria a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), acompanhado por uma entrevistadora treinada. Além do TCLE referente à realização dos exames/entrevistas, havia um TCLE adicional utilizado especificamente para o estudo de composição corporal com utilização do

deutério, realizado em uma subamostra. Após leitura e assinatura do TCLE, era perguntado às mulheres se as mesmas estavam grávidas ou tinham alguma suspeita de gravidez. No início do acompanhamento, decidiu-se que as gestantes só participariam das entrevistas e, três meses após o parto, as mesmas seriam convidadas a comparecer novamente à clínica para realização dos exames (caso o acompanhamento ainda estivesse em andamento). No entanto, após avaliados os riscos de todos os equipamentos, a coordenação do estudo decidiu que, além das entrevistas, as gestantes poderiam realizar os exames de ultrassom de carótida, mensuração da pressão arterial e algumas medidas antropométricas (altura e altura sentada).

No final do TCLE constava uma lista com todos os procedimentos e o participante deveria marcar aqueles que concordasse realizar. Em caso de recusa, o doutorando de plantão era chamado para conversar com o participante e esclarecer possíveis dúvidas. Os procedimentos não eram realizados em caso de recusa ou se o participante se enquadrasse em algum dos critérios de exclusão para determinado exame. Os seguintes códigos eram marcados nos crachás e utilizados para comunicação entre os membros da equipe sobre os procedimentos que deveriam ou não ser realizados:

- R = recusa
- G = grávida
- PG = possível gravidez
- CE = critério de exclusão
- A = no caso da gestante, realizar a altura

Após assinatura do TCLE, a recepcionista entrava em contato com o funcionário responsável pelo fluxo, para que o mesmo alocasse os participantes de modo a otimizar o processo e minimizar o tempo necessário para conclusão das entrevistas/exames. A clínica foi dividida em duas partes: uma para a realização de exames e outra para a aplicação dos questionários. Cada setor era controlado por um funcionário especificamente responsável pelo controle do fluxo dos participantes na clínica, sendo utilizadas planilhas de controle.

No setor de entrevistas eram aplicados os seguintes instrumentos: questionário geral, questionário confidencial (auto-aplicado), Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e instrumentos de saúde mental – M.I.N.I. e QI - WAIS. Os seguintes exames eram realizados: pletismografia (BodPod), densitometria (DXA), avaliação das dimensões corporais (3D Photonic Scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, ultrassom abdominal, coleta de sangue, antropometria (pregas cutâneas subescapular, tricipital e suprailíaca; circunferências da cintura e do quadril; perímetro braquial; altura e altura sentado), dinamometria, velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial.

Para as entrevistas foram designadas sete salas, sendo quatro para os questionários (geral e confidencial) e três para aplicação dos instrumentos de saúde mental. Havia ainda uma oitava sala destinada ao preenchimento do QFA, utilizando-se um formulário eletrônico e supervisionado por uma monitora. Não havia ordem pré-estabelecida para a realização das entrevistas.

Para a realização dos exames de composição corporal (Bod Pod e Photonic) foi necessária a confecção de roupas especiais. Como o Bod Pod exigia o uso de roupas justas ao corpo e toucas e o 3D Photonic Scanner não permitia o uso de roupas de cor preta, decidiu-se por confeccionar bermuda e blusa regata de

elastano (tamanhos P, M, G e EXG) na cor cinza, além de touca de borracha tipo natação, um par de protetores de pés e um roupão descartável em TNT.

Os participantes eram conduzidos pela recreacionista a um vestiário, onde trocavam de roupa e guardavam seus pertences em um armário com cadeado. Além da troca de roupa, era necessário retirar qualquer objeto de metal. Todos os pertences eram guardados em armários com cadeados e a chave ficava na posse do participante durante todo o seu percurso na clínica.

Dentro de cada sala dos equipamentos havia uma ficha para anotações, denominada “Diário de campo”, na qual eram registradas intercorrências, que eram posteriormente avaliadas pela equipe. Na sala do ultrassom abdominal havia, ainda, uma ficha com informações adicionais relevantes para realização do exame.

O tempo médio de permanência dos participantes na clínica foi de 3:30h. Antes de deixar a clínica, o participante recebia uma ajuda de custo pela sua participação (R\$50,00) e assinava um recibo do valor. Caso solicitado, era fornecido também um atestado para comprovar falta na escola, trabalho, curso, etc. Esse documento ficava a disposição na recepção e era assinado pela supervisora de campo.

Estratégias de busca dos participantes durante o trabalho de campo

Algumas estratégias de busca foram utilizadas no decorrer do trabalho para aqueles que não haviam sido encontrados/contatados ou que não compareceram na clínica do CPE após contato telefônico (agendamento).

- A partir de 1 de junho foram realizadas chamadas em alguns meios de comunicação com: RBS, TV Nativa no Jornal 12 horas, Radio Cultura e na Radio Pelotense.

- A partir de 24 de agosto foi iniciada a busca online (facebook e google). Além disso, foram colocados cartazes em todas as linhas de ônibus e em vários locais da cidade, como universidades, postos de saúde, supermercados, postos de gasolina, etc.
- A partir de 31 de agosto foram enviados rastreadores (motoboys) nos endereços antigos.

Informações sobre os exames realizados

Bod Pod

Este aparelho era utilizado para mensuração da composição corporal. Antes da realização do exame, eram obtidas as medidas de altura e de peso do participante, sendo anotados no crachá para serem utilizados em outros equipamentos, como o DXA e a espirometria. Neste exame, o participante entrava em uma câmara fechada, no qual deveria ficar por alguns segundos sem se movimentar. Era obrigatório o uso de uma touca de natação.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou provavelmente grávidas (com mais de 2 meses sem período menstrual).



DXA

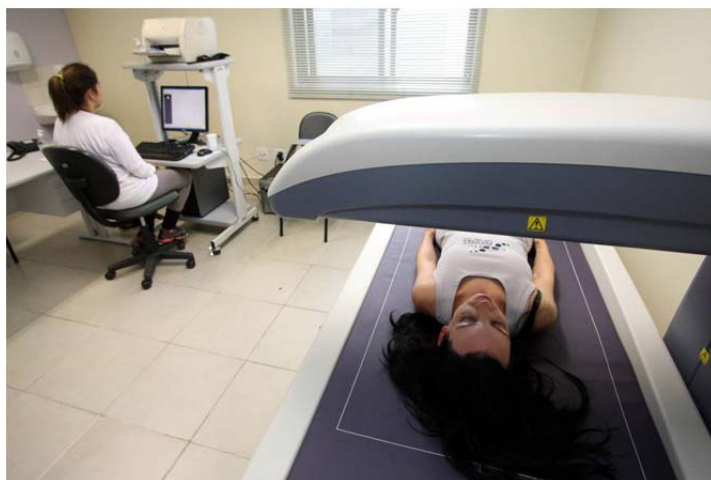
Este aparelho também é utilizado para obter medidas de composição corporal, especialmente aquelas relacionadas à saúde dos ossos. Para este exame, o indivíduo deitava numa cama anexa ao aparelho e era realizado uma varredura do seu corpo (fêmur, coluna e corpo inteiro). O uso de objetos de metal não era permitido, uma vez que interferiria no resultado da medida.

Critério de exclusão antes do teste:

- Grávidas;
- participantes com peso superior a 120 kg;
- portadores de deficiência física (cadeirantes, amputados);
- Indivíduos com altura superior a 1,90m não realizaram o exame de corpo inteiro, devido a limitações do aparelho.

Foram aplicados, ainda, alguns critérios de exclusão posterior à realização do exame, a saber:

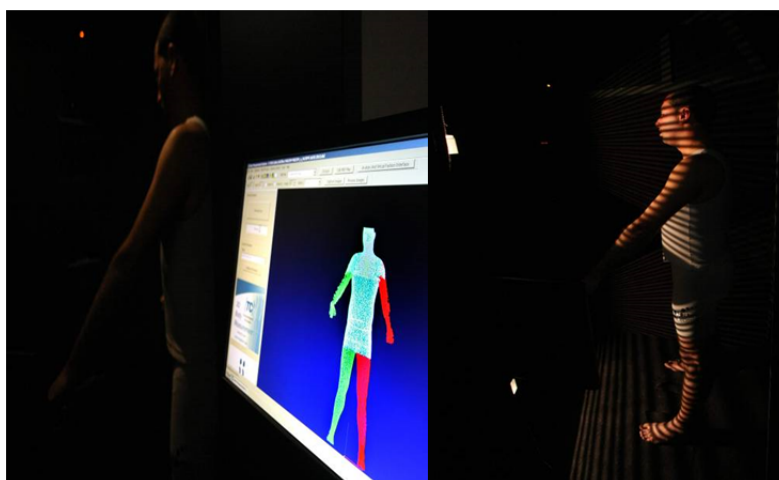
- Indivíduos com peças de metal implantadas em algum segmento corporal (placas, pinos) foram excluídos do exame de corpo inteiro, podendo ainda ser excluídos dos exames de coluna lombar e de fêmur duplo dependendo da localização da peça de metal;
- Participantes que passaram por alguma intervenção cirúrgica que alterou a estrutura anatômica de algum segmento do esqueleto (ex: cabeça do fêmur fixada ao acetábulo) foram excluídos das análises de densitometria, mas não de composição óssea.



3DPhotonic Scanner

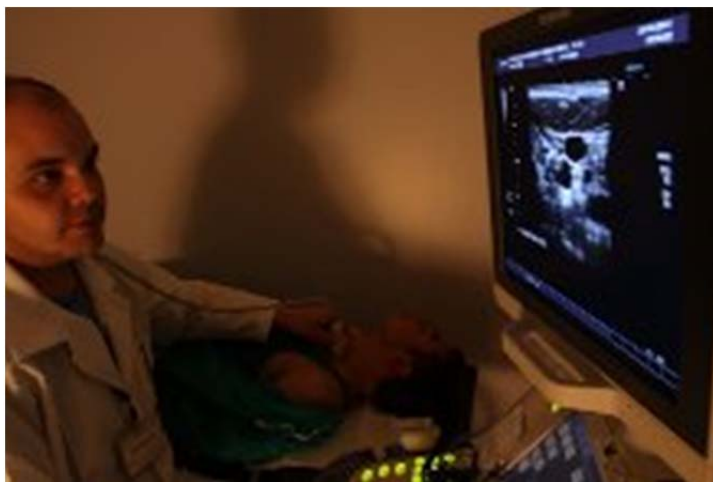
Este aparelho fornece uma imagem 3D com as medidas de circunferência corporal. O participante era posicionado em uma câmara escura e deveria permanecer estático por alguns instantes na posição indicada. Neste aparelho, o uso de qualquer tecido no corpo que não fosse a roupa fornecida pela pesquisa atrapalhava a formação da imagem 3D e das medidas de circunferência.

Critério de exclusão: Gravidez; impossibilidade de manter-se em pé, como paraplegia, paralisia, etc.



Ultrassom de carótida

Através do ultrassom se faz uma varredura das carótidas. O exame é realizado com o participante deitado em uma maca com a cabeça posicionada para o lado para ser possível o acesso às artérias. A medida era realizada nos dois lados: esquerdo e direito.



Ultrassom Abdominal

Este exame mede a gordura abdominal, intra-abdominal (visceral) e subcutânea (total, superficial e profunda). O procedimento era realizado com a pessoa deitada em uma maca com o abdômen voltado para cima, sendo coletadas as medidas na altura da cintura natural.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou que tivessem dado à luz nos três meses anteriores à entrevista.

Antropometria

Na sala da antropometria eram coletadas medidas corporais, tais como: altura sentado, pressão arterial, circunferências – braquial, cintura e quadril – e

pregas cutâneas – tricipital, subescapular e suprailíaca, e dinamometria. Todas as medidas eram coletadas em duplicata. O erro aceitável para cada medida era: 0,7cm para altura sentado; 2mm para pregas cutâneas (tricipital, subescapular e suprailíaca) e 1cm para circunferências (cintura e quadril). Quando o erro entre as medidas estava acima do aceitável, uma terceira medida deveria ser coletada. Eram obtidas duas medidas de pressão arterial, uma no início dos exames antropométricos e outra no final.

Critério de exclusão da antropometria: Gravidez e período pós parto até três meses, exceto para altura sentado (realizada para todos). Considerou-se, ainda, como critério de exclusão ter medidas superiores de peso e altura superiores à capacidade máxima dos aparelhos. A capacidade da balança era de 150 Kg e do estadiômetro de 2 metros. No caso de altura sentado, o valor mínimo para ser medido era 141 cm.

A dinamometria era realizada três vezes em cada braço, alternadamente, utilizando-se o dinamômetro. Para realização da medida, o participante deveria tirar todos os adornos na região do braço, pulso e mão, sentando-se com o braço junto ao corpo e formando um ângulo de 90°.

Critério de exclusão da dinamometria: Indivíduos com membros superiores amputados não fizeram avaliação do respectivo membro, assim como participantes com fratura em um dos braços ou dedos; em caso de pulso torcido ou outra lesão que o participante relatasse dor em qualquer segmento de um dos braços, não era realizado o exame do respectivo braço.



Deutério

Com o objetivo de avaliar a água corporal total, uma subamostra de 200 participantes foi selecionada para compor o subestudo do deutério, de modo a incluir indivíduos com diferentes valores de índice de massa corporal (IMC). Ao fazer o agendamento, perguntava-se o peso atual do participante para que fosse preparada a dose de deutério a ser administrada, a qual consistia em 2 ml de água por kg de peso e 0,05 ml de deutério por kg de peso.

Quando o participante chegava à sala do deutério, era realizada a primeira coleta de saliva e, logo em seguida, era administrado o deutério. O horário em que deveria ocorrer a segunda coleta era determinado de acordo com o IMC do participante. Se o IMC fosse menor que 30kg/m^2 a segunda coleta deveria ser realizada 4h após a primeira; para os participantes com $\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$, realizava-se a segunda coleta após 5h. Era solicitado, ainda, que o participante não ingerisse nenhum tipo de líquido ou alimento 30 minutos antes de cada coleta.

A segunda coleta era realizada no domicílio do participante. Nos casos em que a segunda coleta não pudesse ser realizada ou que a quantidade de saliva

coletada fosse insuficiente, era feito contato e agendada outra data para serem realizadas as coletas em domicílio.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas ou provavelmente grávidas; participantes que não residiam na cidade de Pelotas; portadores de doenças congênitas.

Espirometria

Este exame servia para medir a capacidade pulmonar. A espirometria era realizada em duas etapas, antes e após o uso do broncodilatador (salbutamol 400 mcg). Era necessário um intervalo de 15 minutos entre a primeira e a segunda sequência de sopros. Para este exame, o participante deveria estar sentado e, de acordo com a orientação da técnica responsável, soprar no espirometro.

Critério de exclusão: Tuberculose pulmonar em tratamento no momento; internação por problemas no coração; cirurgia torácica ou abdominal nos últimos 3 meses; gestação; doença do coração; cirurgia nos olhos (ou deslocamento de retina) nos últimos 3 meses. Havia, ainda, alguns casos especiais, tais como: mulheres com cesariana ou parto normal com realização de episiotomia nos últimos três meses e mulheres com possível gravidez (PG); indivíduos com retardo mental.



Coleta de sangue

A coleta era feita através de sistema fechado (a vácuo) e com o indivíduo deitado em uma maca. Eram coletados cinco tubos totalizando 20 mL de sangue. A ordem de coleta era: 1 – Tubo com gel e ativador de coágulo: 5 mL; 2 – Tubo com citrato de sódio: 2 mL; 3 – Tubo com EDTA: 4 mL; 4 – Tubo com gel e ativador de coágulo: 5 mL; e – Tubo com EDTA: 4 mL. O sangue coletado era levado para o laboratório de processamento no primeiro andar da clínica do CPE.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas.



VOP

A velocidade da onda de pulso (VOP) é uma medida direta da rigidez das artérias carótida e femoral e é realizado através de um aparelho de ultrassom portátil. O participante se deitava em uma maca, adotando uma posição que proporcionasse o melhor acesso às artérias. O exame é rápido e indolor.

Critério de exclusão: Mulheres grávidas.

Acelerometria

Diariamente, a planilha de agendamentos referente a cada turno era enviada para o responsável pela acelerometria. A partir do ID e das iniciais do nome do participante, o aparelho era configurado em um software específico. Depois de ativado para uso, era levado para recepção a fim de ser colocado no pulso de cada participante, sempre no braço não-dominante e com os pinos voltados para os dedos. O participante era orientado a usar o acelerômetro durante as 24 horas do dia, inclusive no banho, para dormir ou em qualquer outra atividade. Juntamente com o aparelho, entregava-se um manual de instruções básico, em que constavam os telefones de contato em caso de dúvidas quanto à utilização do monitor.

Após a colocação do aparelho, explicar o uso e entregar as instruções, a recepcionista registrava em planilha específica a data, a hora, o número de identificação do acelerômetro, um telefone para contato e o local para coleta do monitor. Depois deste processo, o responsável pela acelerometria preparava uma planilha de coleta que era entregue aos coletadores (motoboy) para a busca dos aparelhos no local e horário marcado previamente.

Após a coleta e chegada do acelerômetro na clínica do CPE, eram iniciados os procedimentos de *download* dos arquivos com os registros contidos nos monitores. Posteriormente ao *download*, o acelerômetro era colocado para carregar sua bateria e ao, atingir o mínimo de 85% de carga, era disponibilizado para uso novamente.

Critério de exclusão: Grávidas, possíveis grávidas (participantes com grande atraso menstrual que tinham quase certeza de estarem grávidas a ponto de já terem

modificado o seu comportamento na rotina diária, apenas faltava confirmação por exame – diferente das PG para os exames), moradores de fora de Pelotas que estariam na cidade por tempo inferior a uma semana, participantes com endereços de Pelotas que estavam partindo para viagem de trabalho ou de férias quando vieram a clínica e sem prazo para retorno, participantes cujo trabalho impedisse a utilização do acelerômetro na rotina diária (ex: mecânico, padeiro), e deficientes físicos (amputados, cadeirantes).



Instrumentos de pesquisa

Questionário geral

O questionário geral do acompanhamento dos 30 anos era constituído de 587 questões e dividido em 21 blocos que abordavam diversos temas.

- BLOCO A – Família e Moradia
- BLOCO B - Consultas
- BLOCO C – Hospitalização
- BLOCO D – Medicamentos
- BLOCO E – Saúde da Mulher

- BLOCO F – Doença Respiratória
- BLOCO G – Fraturas
- BLOCO H – Acidentes e violência
- BLOCO I – Atividade Física
- BLOCO J – Eventos Estressores
- BLOCO K – Composição Familiar
- BLOCO L – Morbidade dos Pais
- BLOCO M - Casamento
- BLOCO N - Fumo
- BLOCO O – Imagem Corporal
- BLOCO P – Segunda Geração
- BLOCO Q – Escolaridade
- BLOCO R - Trabalho
- BLOCO S – Escala Social e Renda
- BLOCO T – Alimentação e Álcool
- BLOCO U – Saúde Mental

Testes Psicológicos

O questionário denominado M.I.N.I. composto por 75 questões e o WAIS-III (que mede o QI) eram aplicados por psicólogas.

QFA

O QFA composto por 88 itens alimentares foi desenvolvido com base nos questionários alimentares de outros acompanhamentos, sendo em versão

eletrônica e autoaplicado. O questionário, diferentemente dos outros acompanhamentos era semiquantitativo, ou seja, continha as porções de consumo padronizadas e a frequência de consumo fechada/categorizada. Foram inseridas fotos com as porções médias de cada alimento com o objetivo de tornar o layout do questionário mais atraente.

Questionários confidenciais

Os questionários confidenciais eram preenchidos pelos participantes imediatamente após o término do questionário geral. A versão para os homens era composta de 56 questões e a versão para as mulheres continha 57, sendo esta última referente a ter ou não prótese de silicone.

Manuais de instruções

Os manuais de instruções do estudo serviam como guia e apoio para os entrevistadores e responsáveis dos equipamentos. Eram sempre utilizados nos casos de dúvidas, tanto no registro de informações no computador, quanto para esclarecer sobre os critérios de exclusão de exames, erros dos equipamentos, etc. Havia exemplares dos mesmos em cada sala de entrevista.

Durante o trabalho de campo foram realizadas alterações e acréscimos ao manual, devido a situações não previstas durante o campo. Foi elaborada uma errata e anexada ao manual de instruções.

Informações sobre os equipamentos

O quadro a seguir apresenta a descrição e a foto dos aparelhos utilizados no acompanhamento dos 30 anos da coorte de 1982.

Aparelho	Descrição	Foto
Bod Pod	O Bod Pod® Gold Standard – Body Composition Tracking System – é um pletismógrafo que calcula o volume corporal dos indivíduos através do deslocamento de ar.	
Photonic Scanner	O Photonic Scanner TC2® captura imagens 3D altamente precisas da superfície corporal em até 10 segundos.	
DXA	Densitômetro Ósseo com Raio-X baseado em enCORE (modelo Lunar Prodigy – marca GE Healthcare®) que avalia a composição corporal através da atenuação de raios X pelos diferentes tecidos do corpo.	
Ultrassom	O aparelho de ultrassom do modelo Xario é um sistema para diagnóstico digital, “Premium Compact”, fabricado pela Toshiba.	

Espirômetro	Espirômetro <i>nd Easyone</i> , espaçador 600 ml, broncodilatador spray (salbutamol 400 mcg spray) e bocal descartável para a avaliação da capacidade pulmonar.	
Acelerômetro	O monitor de atividade física utilizado foi o GENEActiv® (Gravity Estimator of Normal Everyday Activity) o qual coleta a aceleração na forma tri axial (eixos x, y e z), com posicionamento de uso no punho e à prova de água.	
Estadiômetro	Estadiômetro desmontável (alumínio e madeira) precisão 0,1 cm	
Plicômetro	Plicômetro CESCORF científico com precisão de 0,1 mm	

Dinamômetro	Dinamômetro da marca <i>JAMAR PLUS</i>	
Esfigmomanômetro digital	Aparelho de pressão arterial automático, modelo HEM-705CPINT com manguitos de braço da marca Omron. Um manguito para pessoas de peso normal e outro para obesos.	
VOP	Aparelho de ultrassom portátil da marca <i>Sphyngmocer</i> .	

Estrutura e organização da equipe

Estrutura de cargos

A coordenação geral do Estudo de Coorte de Nascimentos de 1982 em Pelotas, RS é de responsabilidade dos professores Cesar Victora e Fernando Barros. O acompanhamento dos 30 anos foi coordenado pelos professores Bernardo Horta, Helen Gonçalves e Denise Gigante. A supervisão geral e coordenação do trabalho de campo ficaram a cargo das secretárias Juliana Bareno

e Fabiana de Souza Pereira, contando com a colaboração dos doutorandos que realizavam plantões diários.

Reuniões de trabalho

A equipe de pesquisadores, supervisora, colaboradores e doutorandos tinham reuniões semanais ou quinzenais para a discussão de estratégias de logística e busca de jovens, distribuição de tarefas e responsabilidades e atualização sobre o trabalho de campo.

Ao longo do trabalho de campo, reuniões com a equipe de trabalho foram realizadas com o objetivo de informar eventuais mudanças na logística, questionários, postura, etc. Em geral, as reuniões eram feitas pela supervisora do trabalho de campo.

Confraternizações

Foram promovidas quatro confraternizações com toda a equipe de pesquisa. O objetivo principal desses encontros era manter uma integração entre o grupo em um momento informal. Nesses momentos todos eram informados sobre o andamento do estudo.

Banco de dados

Após a elaboração dos blocos para entrevista em papel, todos foram implementados em um *software* específico para coleta de dados, chamado Pendragon. Este sistema permitiu a coleta de informações através de *netbooks*.

Todas as entrevistas eram armazenadas em um servidor específico, imediatamente após a conclusão da entrevista.

A programação de *scripts* para pré- e pós-processamento foi feita utilizando-se o *software* estatístico Stata. Neste mesmo programa foram aplicados os diversos *scripts* para tratamento de dados, identificação e correção de inconsistências.

A equipe de banco de dados foi composta por Cauane Blumenberg (gerente geral de banco de dados), Janaína Motta (gerente de dados da coorte 1982), Leonardo Pozza dos Santos e Giovanny França. As atividades realizadas pela equipe compreendiam:

1. Implementação do questionário no *software* Pendragon para coleta de dados;
2. Programação/desenvolvimento de *scripts* para pré-processamento dos dados;
3. Extração dos dados armazenados no servidor de entrevistas;
4. Pré- e pós-processamento de dados através dos *scripts* desenvolvidos;
5. Tratamento de inconsistências;
6. Elaboração e entrega dos blocos finais, prontos para análise epidemiológica.

Aspectos financeiros

O controle financeiro da pesquisa ficou a cargo de um dos pesquisadores e do administrador do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da Universidade Federal de Pelotas. A supervisora de campo informava mensalmente ao administrador o total a ser pago para cada membro da equipe. A equipe de

entrevistadoras e técnicas responsáveis pelos exames recebia salários mensais fixos, enquanto que os demais funcionários recebiam salários de acordo com a sua produção.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da UFPel (Of.16/12), sendo obedecidos os princípios éticos em todas as fases do estudo. Alguns participantes da coorte, durante a realização da entrevista/exames ou posteriormente ao seu comparecimento na clínica do CPE, solicitavam atendimento médico com especialista por algum problema de saúde. A demanda era repassada para a supervisora do trabalho de campo, que entrava em contato com os coordenadores da pesquisa e os doutorandos, de modo a identificar o local adequado para atendimento ou um profissional capacitado. Os casos eram, preferencialmente, encaminhados para um atendimento gratuito em unidades de saúde do município ou na Faculdade de Medicina da UFPel.

RELATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE - ULTRASSONOGRAFIA



QUALITY CONTROL REPORT

Abdominal ultrasound measurements

Giovanny Vinícius Araújo de França

Cesar G Victora

Emanuella De Lucia Rolfe

Ken Ong



UNIVERSITY OF
CAMBRIDGE



INTRODUCTION

The 1982 Pelotas Birth Cohort Study is a prospective study carried out in the city of Pelotas, Southern Brazil. It started as a perinatal study including 5914 live infants born to mothers living in the urban area of Pelotas. In 2012-13, we carried out a follow-up examination at the research clinic of the Centre for Epidemiological Research at the Federal University of Pelotas. All cohort members were eligible for this examination and 3,711 of them attended the clinic. Considering that we have identified 325 deaths of original members of the cohort, the follow-up rate was 68.2%.

ULTRASOUND MEASUREMENTS

Abdominal ultrasound procedures were performed in all eligible cohort members during the 2012-13 examination. One hundred and twenty-five participants met the exclusion criteria for abdominal ultrasound, of which 17 were women probably pregnant. Sixty-three participants refused to participate of the whole examination and nine did not consent to perform the abdominal ultrasound. Therefore, 3,514 cohort members (94.7%) completed the abdominal ultrasound examination (Table 1).

Table 1. Participants' status according to ultrasound examination. Pelotas, 2013.

STATUS	N	%
Completed	3,514	94.7
Excluded (did not meet inclusion criteria)	125	3.4
Refusal (ultrasound)	9	0.2
Refusal (general)	63	1.7
Total	3,711	100

The measurements collected

For each participant, we collected mainly two static images and two videos, the lasts with approximately 150 frames each. The first image is used to measure the medial thickness, which is used as a proxy of the visceral fat thickness (VAT). The second image is used to derive three different measurements: (i) the total subcutaneous abdominal fat thickness (total SCAT); (ii) the superficial subcutaneous abdominal fat thickness (superficial SCAT); and (iii) the deep subcutaneous abdominal fat thickness (deep SCAT). The deep SCAT is estimated by the difference between the total SCAT and the superficial SCAT.

All measurements were firstly carried out by the technician immediately after obtaining the scan. This data were collected in millimetres and converted to centimetres afterwards.

The logistic

During the field work, all images were collected and saved in CDs. Therefore, we have a CD for each day of field work with all the images and videos collected. The original files are not properly identified due to a restriction of the software installed in the ultrasound machine. Nevertheless, all the images were manually identified by two research assistants and separated into folders organized by date of examination.

We used a structured form to record all abdominal ultrasound measurements collected from each participant. These forms were double entered by two research assistants using the software Epi Info 2000. The final datasets were compared and the disagreements were checked and corrected.

Quality control

The quality control process was carried out during and after the field work in three stages, which will be specified in the following subsections.

Stage 1

A first round of quality control was carried out after the first six months of field work was completed, at the end of November 2012. All of the images ($n = 5,766$) collected from the participants until then ($n = 2,883$) were pre-screened by the PhD student responsible for the abdominal ultrasound data collection in Pelotas (Giovanny Araújo). Of these, 133 (4.3%) were selected on the basis of his initial suspicions about their quality (regarding the position of the callipers, decompression and difficulty in identifying the anatomical structures). This sample was reviewed separately by the anthropometry specialist in Cambridge (Emanuella De Lucia Rolfe).

Both reviewers rated this sample of ultrasound measurements using the same quality checklist form (Annex 1) and their results were compared in order to assess the inter-reviewer concordance (Table 2). The reviewers presented good agreement for both VAT and total SCAT measurements. For most of the disagreements identified, the technician in Pelotas classified as 'B' (1 error) images that the specialist in Cambridge previously classified as 'A' (no errors). 29% of the VAT images and 3% of the SCAT images were classified as 'B', and the abdominal ultrasound parameters were remeasured from these images.

Table 2. Concordance between the technicians – Cambridge and Pelotas - in the first stage of quality control (n = 133). Pelotas, 2013.

Technician - Pelotas	Technician - Cambridge		Kappa
	A	B	
VAT			
A	95	1	0.98
B	0	37	
Total SCAT			
A	129	0	0.66
B	2	2	

Note: VAT = visceral fat thickness; SCAT = subcutaneous abdominal fat thickness.

A: No errors. B: 1 error (C: 2 or more errors). See Annex 1.

Stage 2

For the second stage of quality control, two research assistants were trained to review the images using the same quality checklist used in Stage 1 (Annex 1). The training sessions used the same images identified in Stage 1. After completion of the field work, all of the images collected were reviewed separately by the two assistants in the period from February to June 2013. Their ratings were then compared and any disagreements were judged by a third reviewer (Giovanny Araújo).

The results of this quality assessment are presented in Table 3. We could not identify four VAT and four SCAT images, probably due to error in the process of saving the images. Further, the technicians were not able to assess VAT images for 20 participants, probably due to excess of artifacts. About 12% of the VAT images and less than two percent of the SCAT images were classified as B or C (1 or more errors). The main error identified was the position of the first and/or second calliper.

We highlight that the medial ultrasound image used for measurement of VAT was the most difficult to obtain. A likely contributing factor in this scenario was the lack of fasting and therefore a greater degree of bowel motility.

Table 3. Quality assessment of the VAT and SCAT images. Pelotas, 2013.

Classification	VAT		SCAT	
	N	%	N	%
A	3,066	87.8	3,446	98.1
B	420	12.0	64	1.8
C	4	0.1	0	-
Image not available	4	0.1	4	0.1
Total	3,494	100	3,514	100

Note: VAT = visceral fat thickness; SCAT = subcutaneous abdominal fat thickness.

Table 4. Images reviewed in the third stage of quality control. Pelotas, 2013.

Classification	Remeasured			
	Yes		No	
	N	%	N	%
VAT				
B (n = 420)	298	71.0	122	29.1
C (n = 4)	2	50.0	2	50.0
SCAT				
B (n = 64)	48	75.0	16	25.0

All of the images classified as 'B' or 'C' in Stage 2 were re-reviewed by Giovanni Araújo and the majority were remeasured where necessary (Table 4), although some containing errors, such as decompression or position of the spine, could not be accurately remeasured. The agreement between the original measurements and the remeasurements are shown in Table 5 and Figure 1. Compared to the remeasurements by Giovanni Araújo, the original measurements tended to overestimate VAT; however the average difference was small and not

statistically significant. Regarding the superficial SCAT, the original measurements tended to underestimate this measurement, particularly at higher levels.

Table 5. Concordance between measurements performed by the technician and the remeasurements carried out by the PhD student responsible for the remeasurements. Pelotas, 2013.

Variables	Concordance correlation coefficient	Difference (cm)*	
		Average	Std Dev.
VAT	0.939	0.472	0.548
Total SCAT	0.893	0.06	0.607

*Difference (cm) = technician measurement – PhD student measurement

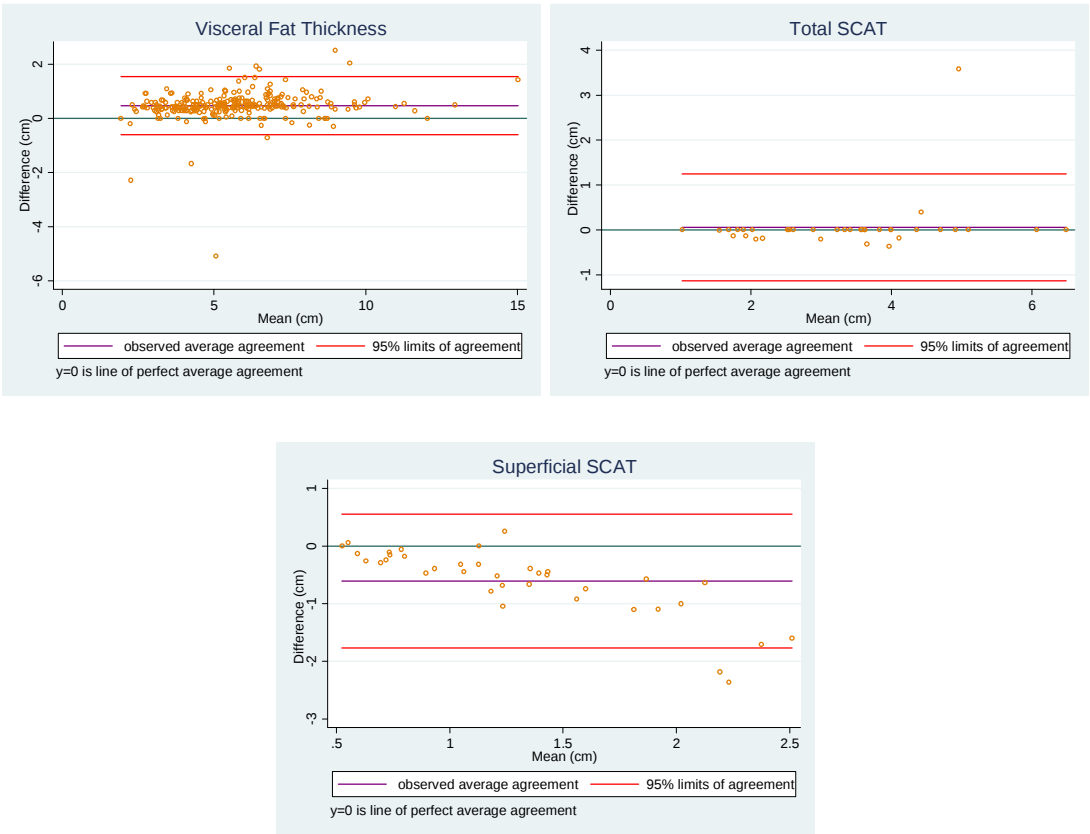


Figure 1. Bland-Altman plots for the concordance between measurements performed by the technician and the remeasurements carried out by the PhD responsible for the remeasurements. Pelotas, 2013.

Consistency analysis

The consistency analysis followed the steps described below. Tables and graphs are also available in the Annex 2.

- a. All the missing and extreme values in the dataset were checked against the records and images and a small number of data entry errors were corrected;
- b. Means, standard deviations, minimum and maximum values of each ultrasound measurement were analysed in comparison to other reference studies (Rolfe et al, 2010);
- c. Histograms were drawn in order to examine the distribution of the variables;
- d. Scatter plots were drawn aiming to examine the relationship between the ultrasound measurements and other body composition estimates, such as body mass index and waist circumference.

Final numbers

All ultrasound measurements were collected on 3,494 participants (Table 6).

Twenty participants have only subcutaneous measurements.

Table 6. Sample characteristics according to ultrasound measurements. Pelotas, 2013.

Variable	N	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Overall (n = 3514)					
VAT (cm)	3494	5.92	2.11	1.56	16.01
Total SCAT (cm)	3514	2.24	1.11	0.11	6.93
Superficial SCAT (cm)	3514	0.85	0.49	0.03	3.52
Deep SCAT (cm)	3514	1.38	0.78	0.06	5.52
Males (n = 1,764)					
VAT (cm)	1725	6.95	2.00	2.35	16.01
Total SCAT (cm)	1740	1.91	0.97	0.11	6.30
Superficial SCAT (cm)	1740	0.66	0.34	0.03	2.65
Deep SCAT (cm)	1740	1.25	0.73	0.06	5.04
Females (n = 1,884)					
VAT (cm)	1769	4.91	1.68	1.56	13.42
Total SCAT (cm)	1774	2.56	1.15	0.26	6.93
Superficial SCAT (cm)	1774	1.04	0.54	0.11	3.52
Deep SCAT (cm)	1774	1.51	0.81	0.10	5.52

Note: VAT = visceral fat thickness; SCAT = subcutaneous abdominal fat thickness.

ANNEX 1

Abdominal fat measurement

Midline

1.	The image is frozen during a quiet expiration	Y	N
2.	There is no visual displacement of abdominal cavity	Y	N
3.	The spine is placed horizontally	Y	N
4.	The first calliper is accurately placed at the muscle peritoneal boundary	Y	N
5.	The second calliper is placed on the surface of the spine (vertebrae)	Y	N
6.	The callipers are place vertically in a straight line	Y	N
7.	Liver in view	Y	N

Subcutaneous

1.	Rectus muscles and linea alba are placed horizontally	Y	N
2.	There is slight decompression of skin on the side of the scan	Y	N
3.	Callipers are placed vertically in a straight line	Y	N
4.	The fascia separating the deep and superficial Sub has been clearly identified	Y	N

Classification

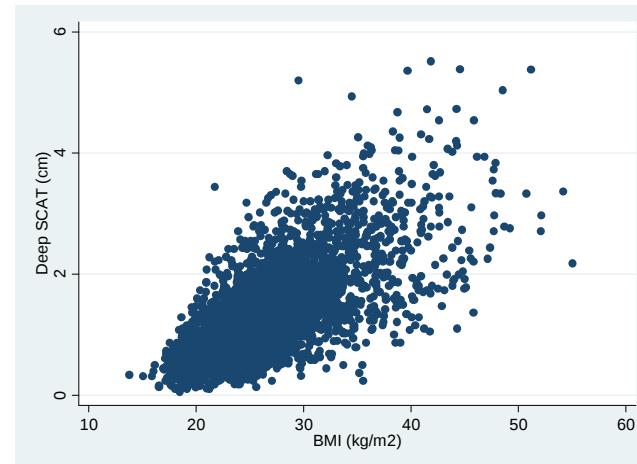
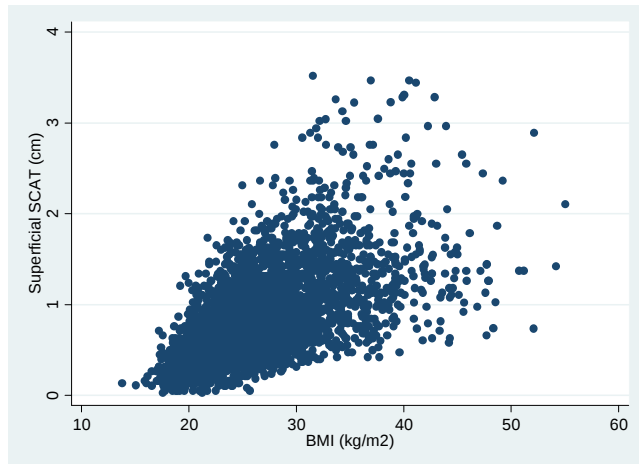
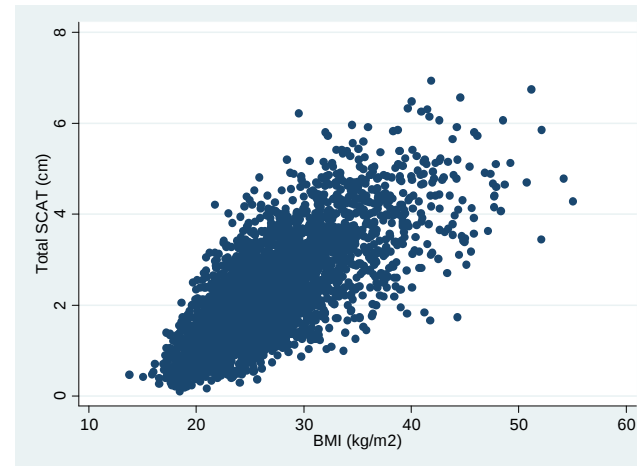
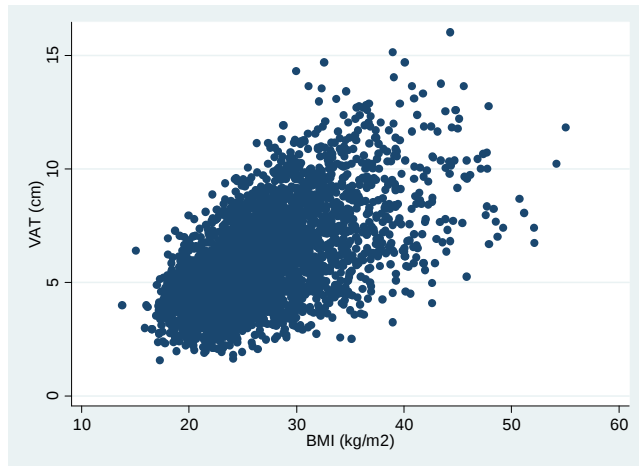
A = all correct

B= 1 error

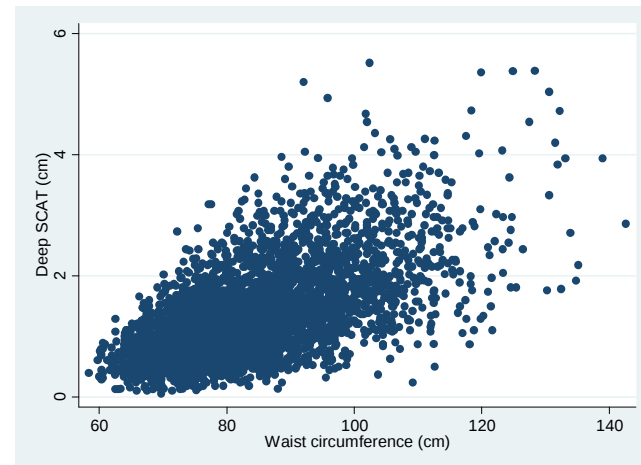
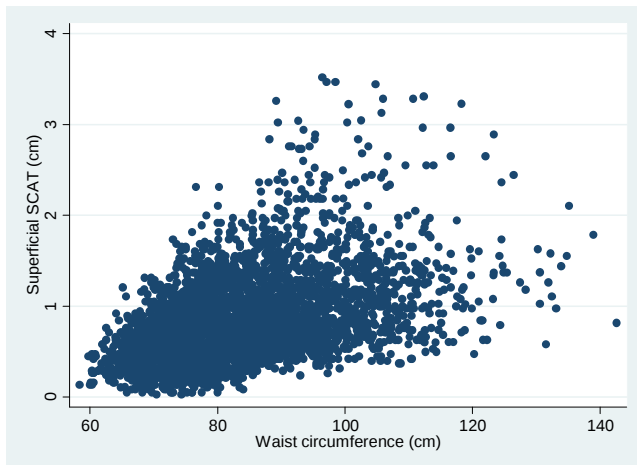
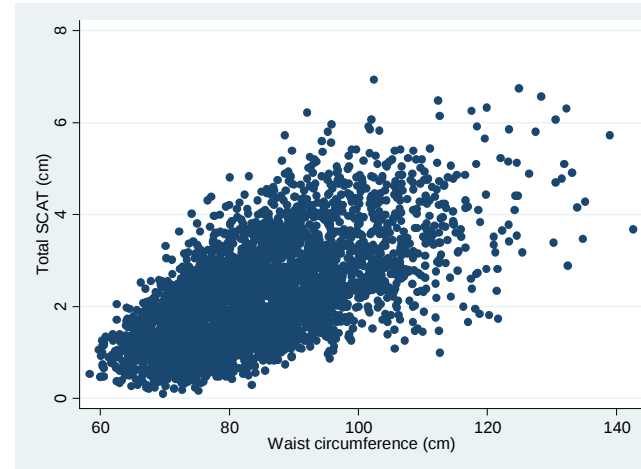
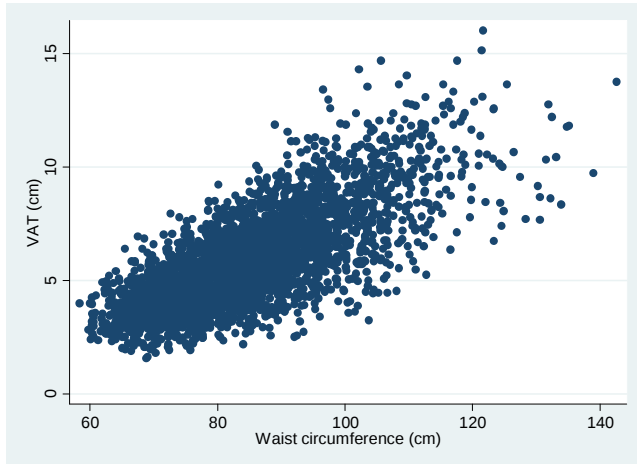
C = 2 or more errors

ANNEX 2 – CONSISTENCY ANALYSIS

Abdominal fat measurements versus BMI



Abdominal fat measurements versus Waist circumference



Distribution

-> OVERALL

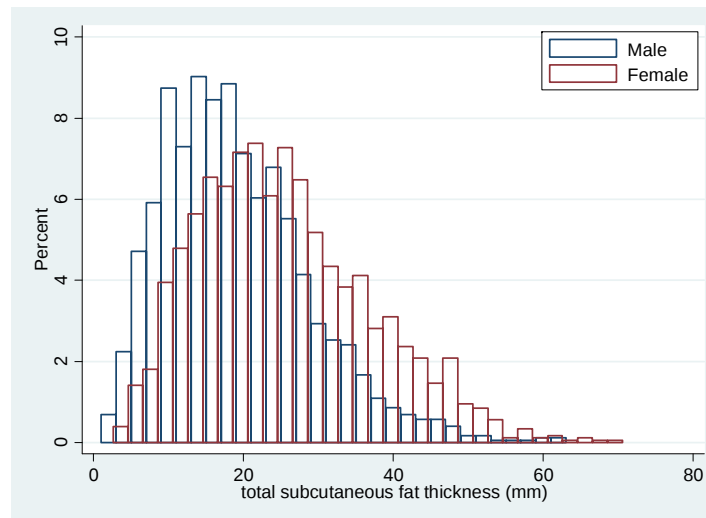
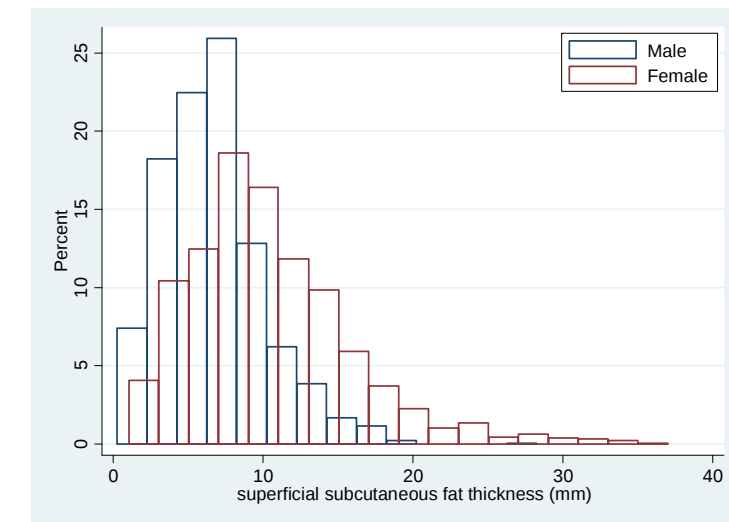
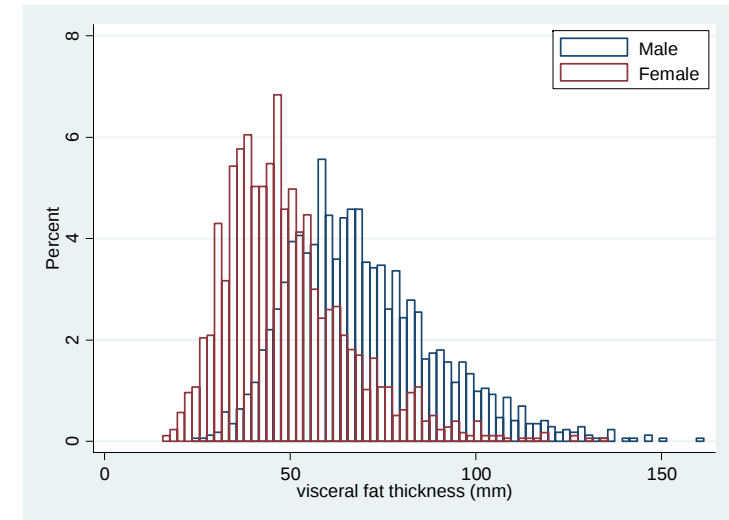
Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
us_visc	3494	5.93071	2.110466	1.56	16.01
us_subtot	3514	2.236516	1.112716	.105	6.933
us_subsup	3514	.8575993	.4927425	.026	3.519
us_subdeep	3514	1.378917	.7764283	.055	5.515

-> sex = male

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
us_visc	1725	6.959919	2.006414	2.35	16.01
us_subtot	1740	1.91312	.9736073	.105	6.3
us_subsup	1740	.6648448	.3396896	.026	2.652
us_subdeep	1740	1.248275	.7300867	.055	5.042

-> sex = female

Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
us_visc	1769	4.927101	1.683148	1.56	13.416
us_subtot	1774	2.555574	1.149924	.263	6.933
us_subsup	1774	1.04666	.5437539	.105	3.519
us_subdeep	1774	1.508914	.7995212	.103	5.515



Visceral fat thickness

```
. su us_visc if sex==1, d
```

visceral fat thickness (mm)

Percentiles		Smallest		
1%	3.364	2.35		
5%	4.25	2.65		
10%	4.71	2.9	Obs	1725
25%	5.509	2.901	Sum of Wgt.	1725

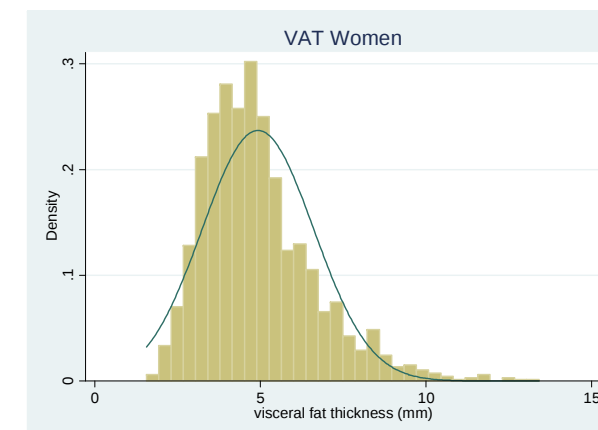
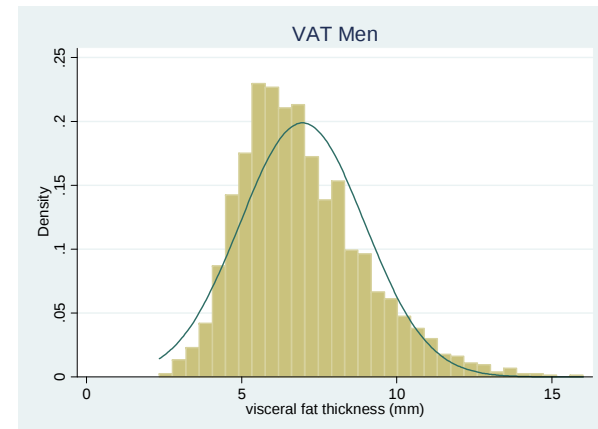
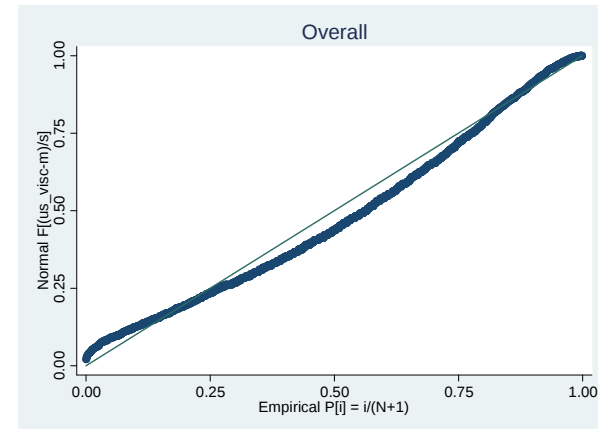
50%	6.686		Mean	6.959919
		Largest	Std. Dev.	2.006414
75%	8.116	14.685		
90%	9.714	14.685	Variance	4.025696
95%	10.766	15.127	Skewness	.8142345
99%	12.753	16.01	Kurtosis	3.795591

```
. su us_visc if sex==2, d
```

visceral fat thickness (mm)

Percentiles		Smallest		
1%	2.19	1.56		
5%	2.775	1.64		
10%	3.112	1.808	Obs	1769
25%	3.742	1.892	Sum of Wgt.	1769

50%	4.626		Mean	4.927101
		Largest	Std. Dev.	1.683148
75%	5.719	12.587		
90%	7.233	12.587	Variance	2.832987
95%	8.242	12.974	Skewness	1.14396
99%	10.158	13.416	Kurtosis	4.949874



Total subcutaneous fat thickness

```
. su us_subtot if sex==1, d
```

total subcutaneous fat thickness (mm)

Percentiles		Smallest		
1%	.368	.105		
5%	.604	.16		
10%	.762	.18	Obs	1740
25%	1.184	.21	Sum of Wgt.	1740

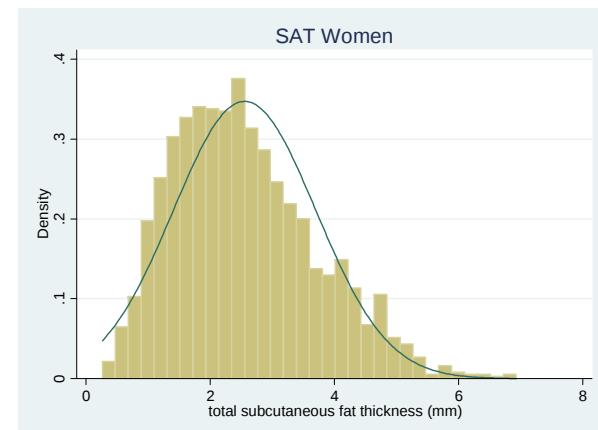
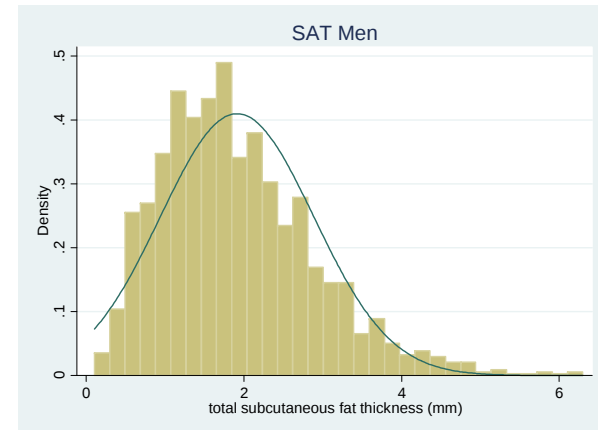
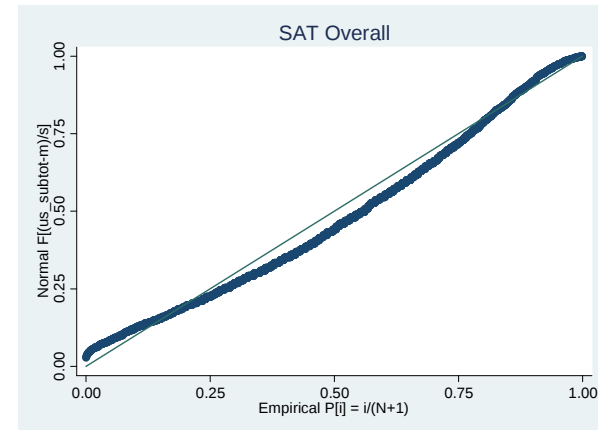
50%	1.759		Mean	1.91312
		Largest	Std. Dev.	.9736073
75%	2.469	5.909		
90%	3.204	6.066	Variance	.9479111
95%	3.703	6.25	Skewness	.8843907
99%	4.779	6.3	Kurtosis	4.013396

```
. su us_subtot if sex==2, d
```

total subcutaneous fat thickness (mm)

Percentiles		Smallest		
1%	.578	.263		
5%	.945	.29		
10%	1.182	.336	Obs	1774
25%	1.681	.37	Sum of Wgt.	1774

50%	2.416		Mean	2.553714
		Largest	Std. Dev.	1.148994
75%	3.283	6.486		
90%	4.202	6.565	Variance	1.320187
95%	4.701	6.75	Skewness	.5969954
99%	5.567	6.933	Kurtosis	3.018859



Intercorrelations (Pearson's r) between body fat variables in MEN

Variables	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Waist circumference (cm)	Hip circumference (cm)	Waist-to-hip ratio	Visceral fat thickness (mm) ¹	Total subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	Superficial subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	Deep subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	% total body fat ²	Fat free mass (kg) ²
Height (cm)	0.412	1										
BMI (kg/m ²)	0.921	0.032	1									
Waist circumference (cm)	0.926	0.183	0.940	1								
Hip circumference (cm)	0.943	0.311	0.906	0.883	1							
Waist-to-hip ratio	0.558	-0.055	0.635	0.784	0.405	1						
Visceral fat thickness (mm) ¹	0.622	-0.010	0.692	0.727	0.578	0.652	1					
Total subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.731	0.158	0.735	0.762	0.735	0.520	0.388	1				
Superficial subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.612	0.113	0.625	0.653	0.636	0.443	0.337	0.802	1			
Deep subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.690	0.158	0.689	0.712	0.684	0.487	0.360	0.961	0.604	1		
% total body fat ²	0.750	0.043	0.809	0.847	0.789	0.623	0.645	0.786	0.703	0.720	1	
Fat free mass (kg) ²	0.783	0.610	0.601	0.589	0.679	0.247	0.314	0.359	0.278	0.349	0.207	1
Fat mass (kg) ²	0.907	0.185	0.915	0.933	0.897	0.632	0.677	0.809	0.689	0.758	0.939	0.449

¹ Assessed by ultrasound. ² Assessed by BodPod.

Intercorrelations (Pearson's r) between body fat variables in WOMEN

Variables	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Waist circumference (cm)	Hip circumference (cm)	Waist-to-hip ratio	Visceral fat thickness (mm) ¹	Total subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	Superficial subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	Deep subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	% total body fat ²	Fat free mass (kg) ²
Height (cm)	0.263	1										
BMI (kg/m ²)	0.941	-0.070	1									
Waist circumference (cm)	0.915	0.038	0.934	1								
Hip circumference (cm)	0.934	0.182	0.905	0.817	1							
Waist-to-hip ratio	0.451	-0.152	0.517	0.735	0.213	1						
Visceral fat thickness (mm) ¹	0.587	-0.085	0.640	0.674	0.500	0.553	1					
Total subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.774	0.025	0.789	0.800	0.726	0.513	0.390	1				
Superficial subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.630	-0.004	0.651	0.678	0.582	0.477	0.330	0.782	1			
Deep subcutaneous abdominal fat thickness (cm) ¹	0.685	0.039	0.692	0.688	0.647	0.412	0.336	0.906	0.444	1		
% total body fat ²	0.815	-0.028	0.851	0.825	0.837	0.429	0.545	0.807	0.683	0.694	1	
Fat free mass (kg) ²	0.818	0.504	0.672	0.671	0.702	0.311	0.399	0.484	0.388	0.432	0.367	1
Fat mass (kg) ²	0.966	0.121	0.953	0.919	0.930	0.468	0.603	0.814	0.667	0.717	0.922	0.641

¹ Assessed by ultrasound. ² Assessed by BodPod.

MODIFICAÇÕES NO PROJETO

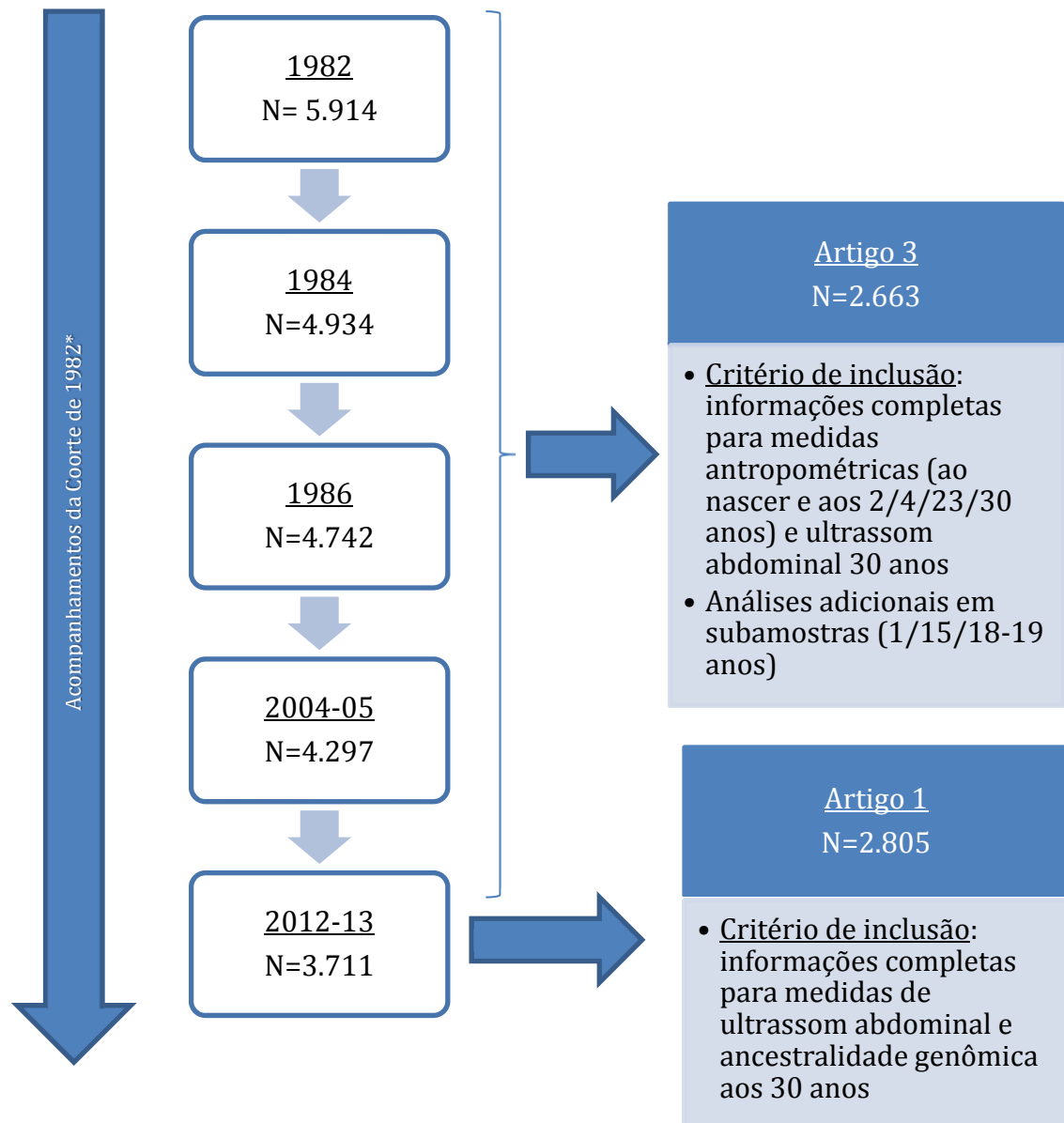
Ao longo do desenvolvimento da pesquisa, modificações foram realizadas no projeto original. As mesmas serão descritas a seguir, organizadas de acordo com os artigos inicialmente propostos.

Artigo 1: Distribuição da gordura abdominal aos 30 anos segundo características contemporâneas: demográficas, socioeconômicas, nutricionais e comportamentais

Este artigo foi proposto inicialmente para descrever os compartimentos de gordura abdominal medidos por meio da ultrassonografia. Essa descrição foi apresentada em detalhes no relatório de controle de qualidade, assim como as correlações com outras medidas de tamanho e composição corporais. As características contemporâneas originalmente propostas eram bastante amplas e medidas utilizando-se diferentes métodos. Optou-se, então, por explorar a relação da ancestralidade genômica e posição socioeconômica com os compartimentos de gordura abdominal, investigando as relações independentes e possíveis interações entre esses fatores. Explorou-se, ainda, se essas associações eram independentes do índice de massa corporal. A Figura 1 apresenta o tamanho de amostra final deste artigo e os critérios de inclusão adotados.

Pretendíamos, ainda, incluir a renda familiar *per capita* como indicador de posição socioeconômica, juntamente com a escolaridade e o índice de bens. No entanto, a variável coletada no acompanhamento de 2012-13 da coorte apresentava um número expressivo de valores faltantes (*missing values*), o que nos levou a excluir essa variável das análises por entender que não seria viável imputar todos esses valores. Além disso, análises adicionais incluindo fatores nutricionais e comportamentais deverão ser realizadas no futuro, assim como

análises para investigar separadamente os compartimentos de gordura subcutânea abdominal superficial e profunda.



*Acompanhamentos nos quais todos os membros da coorte eram elegíveis.

Figura 1. Fluxograma da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, com o tamanho de amostra incluído em cada artigo original produzido para a presente tese e respectivos critérios de inclusão.

Artigo 2: Determinantes precoces da distribuição de gordura abdominal aos 30 anos, com ênfase no peso ao nascer, ordem de nascimento e crescimento em diferentes fases da vida (primeiro ano de vida, dos 12-24 meses, 24-48 meses)

Trata-se do terceiro artigo apresentado na presente tese e aborda as relações do peso ao nascer, crescimento linear e ganho de peso da infância ao início da vida adulta com a gordura abdominal aos 30 anos. O tamanho de amostra final deste artigo e os critérios de inclusão adotados encontram-se na Figura 1.

O crescimento pós-natal foi investigado utilizando três abordagens previamente descritas na literatura. Além disso, decidimos examinar a influência da restrição de crescimento intrauterino e do estado nutricional aos dois anos de idade sobre a associação entre ganho de peso e gordura abdominal. Devido à complexidade das análises realizadas e o volume de resultados produzidos, optamos por não incluir a variável ordem de nascimento, assim como outros fatores nutricionais e comportamentais.

Artigo 3: Tamanho ao nascer (peso e comprimento), crescimento precoce e adiposidade abdominal no adulto: uma revisão sistemática

Este foi o primeiro artigo escrito para a presente tese, tendo sido submetido ao periódico *Obesity Reviews* em 16 de junho de 2013 e aceito para publicação em 23 de agosto do mesmo ano. No volume da tese, esse artigo foi apresentado como Artigo 2, tendo em vista que o mesmo auxilia na compreensão do artigo original que abordou a relação entre determinantes precoces e gordura abdominal (Artigo 3). Na revisão de literatura, foram identificados apenas dois estudos que analisaram a associação entre o crescimento pós-natal e adiposidade abdominal. Por isso, optamos por não abordar essa exposição no artigo.

ARTIGO 1:
***Genomic ancestry and socioeconomic position
independently influence visceral and
subcutaneous abdominal fat in a Brazilian
admixed population***

Abstract

Background

Previous studies have addressed the effects of race/ethnicity and socioeconomic position (SEP) on central adiposity. However, the independent effects of genomic ancestry and related social factors on abdominal fat depots are difficult to distinguish.

Objective

To identify the independent associations between genomic ancestry, SEP and abdominal fat depots in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study.

Design

The sample comprised 2,890 participants (1,409 men and 1,481 women) aged 29-31y. Genomic ancestry was estimated using 370,539 genome-wide SNPs to quantify the individual ancestral proportions. Education level and household asset index were used as indicators of SEP. Linear regression models were applied, with and without adjustment for adult BMI. BMI-adjusted measures are referred to as abdominal fat distributions.

Results

Independently of SEP indicators and BMI, African ancestry was inversely associated with both visceral and subcutaneous (both $p < 0.001$) abdominal fat distributions among men, and with subcutaneous fat thickness in women ($p = 0.02$). Education level was inversely associated with visceral fat distribution among men and women, independent of asset index and genomic ancestry (both $p < 0.001$), but was positively associated with subcutaneous abdominal fat thickness in men ($p < 0.001$). In contrast,

there was a non-linear inverted J-shape association between education and subcutaneous abdominal fat distribution in women; the highest levels were seen in women with intermediate education, particularly if they also were rich in household assets (p-interaction = 0.007).

Conclusions

Use of genomic ancestry in this uniquely admixed population allowed inference of independent genetic and social influences. African ancestry appeared to lower both visceral and subcutaneous abdominal adiposity, particularly in men, while higher education level appeared to specifically reduce visceral fat, but not subcutaneous fat.

Keywords

Epidemiology; Intra-Abdominal Fat; Subcutaneous Fat, Abdominal; African Continental Ancestry Group; Socioeconomic Status.

Introduction

Obesity has become a global public health problem, reaching epidemic proportions and coexisting with under-nutrition in low and middle-income countries (1, 2). It is defined as a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² and constitutes an important risk factor for mortality and lifestyle-related chronic diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, and certain types of cancer (3, 4). Used as a proxy for total adiposity, BMI does not allow assessing regional adipose tissue distribution, especially the abdominal fat depots, which have been identified as key determinants of the cardio-metabolic risks attributed to excess body weight (5).

Epidemiological studies commonly rely on anthropometric measurements and their derived indices to define abdominal obesity (6). Waist circumference has been referred to as a simple marker of central obesity and the best overall predictor of abdominal fat among anthropometric indices (5, 7-10). However, waist circumference reflects the accumulation of both intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat, and substantial variations in the abdominal fat depots may be observed among people with a similar waist circumference. These aspects raise the importance of distinguishing the abdominal fat depots in order to accurately assess their independent health effects (10).

Computed tomography and magnetic resonance imaging are reference methods that allow distinction between, and accurate quantification of the intra- and subcutaneous abdominal fat depots. Nevertheless, such methods are generally not feasible for use in large-scale epidemiological studies due to logistical, financial and ethical issues (11). Ultrasonography has been demonstrated to be a valid, non-

invasive, inexpensive, safe and widely available technique for estimating abdominal fat depots (12-16). A few previous studies evaluating intra- and subcutaneous abdominal fat thicknesses by ultrasound have shown differences in the magnitude and range of these measurements according to gender, age group and ethnicity; however, the studies are generally restricted to small samples and specific age groups (12-14, 17).

Several studies have addressed the relationships between race/ethnicity and abdominal adiposity using different approaches in distinct populations (18-22). Race/ethnicity is a construct comprising different dimensions, including biological and sociocultural components (23). It is generally obtained by self-report, relying upon categories that people use to define themselves or others based on ancestral descent, cultural background or physical attributes, such as skin colour, facial features, among others (24). However, it is invariably difficult to disentangle the genetic from the behavioural and social effects of race/ethnicity on health-related risks due to the close association between these components (24, 25).

In Brazil, large-scale surveys typically use three colour terms to assess race in the black-to-white continuum: white, brown or “mixed”, and black (26). Although in the city of Pelotas in Southern Brazil almost 80% self-classify themselves as white (27), this population is remarkably admixed, presenting significant variations in genomic ancestry even in this part of the country, which is populated predominantly by European immigrants (28, 29). In this scenario, the use of genomic ancestry estimates constitutes an efficient approach to quantify the degree of admixture in each individual, allowing subsequent analysis to assess independent effects of genomic ancestry and related social factors.

In the present study, we aimed to investigate the independent effects of genomic ancestry and SEP on visceral and subcutaneous abdominal fat measured by ultrasound in adults participating in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study.

Subjects and Methods

Study population

Pelotas is a city located in the far south of Brazil, near to its border with Uruguay. In 1982, the estimated urban population of Pelotas was 214,000 and the main ethnic groups comprised European and African descendants (30); it has a particularly high proportion of the latter, due to migration of slaves from Africa in order to work in the salted beef (jerky) industry during the 1800s (31). The 1982 birth cohort study began as a perinatal survey and recruited 99.2% of all births occurring in Pelotas that year. The 5,914 live born infants whose mothers lived in the urban area of Pelotas and gave birth in one of the three maternity hospitals in the city were enrolled and constitute the original cohort.

The cohort members have been prospectively followed up on several occasions. Methodological details of the cohort and follow-up visits have been described elsewhere (30, 32, 33). The last phase of the 1982 Pelotas birth cohort study was approved by the Federal University of Pelotas Ethical Committee, which is affiliated with the Brazilian Federal Medical Council.

In 2012-13, all the members of the cohort were sought, and 73.1% (n = 4,321) were located. We examined 3,711 of these in the period between June 2012 and February 2013 who, added to those members known to have died (n = 325), comprised 68% of the original cohort. Valid data on visceral and subcutaneous

abdominal fat thicknesses were collected by ultrasound from 3,493 participants (1,724 men and 1,769 women) aged 29-31 y. Exclusion criteria for performing abdominal ultrasound included pregnancy or probable pregnancy; and women who gave birth in the three months prior to the examination. Of these, we have information on genomic ancestry for 2,890 participants (1,409 men and 1,481 women), which comprises the final sample included in our analyses. This subsample did not differ from the sample of cohort members located in 2012-13 and examined using ultrasound (n=3,493) regarding sex, education level, asset index and BMI classification (**Supplementary Table 1**).

Study measures

Abdominal ultrasonography imaging was carried out using a 3.5-MHz convex probe interfaced to a Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems Corp) ultrasound machine. Two different static images were obtained at the end of a quiet expiration by applying minimal pressure, ensuring no displacement of the abdominal cavity. For both images the probe was placed at the crossing point between the xyphoid line and the waist circumference using electronic callipers. The distance between the peritoneum and the lumbar spine was considered as a proxy for the amount of intra-abdominal adipose tissue, referred herein as visceral fat thickness (34). Total subcutaneous abdominal fat was measured from the posterior line of dermis to the outer bowel wall (35).

Three trained technicians using a standardized protocol carried out the ultrasound scans. The technicians performed all measurements immediately after obtaining each image. Three quality control sessions were performed, each with groups of ten volunteers, by comparing the results of all three technicians to those of one investigator (GVAF) who had been previously trained and certified in this

technique. The relative intra-observer technical error of measurement for the visceral thickness was 4.1% and 3.4% for subcutaneous fat thickness, whereas the relative inter-observer technical error of measurement was 3.1% for both measurements.

We used a structured form to record all abdominal ultrasound measurements collected from each participant. Information regarding previous abdominal plastic surgery was also collected. The forms were double entered by two research assistants using the software Epi Info 2000. The final datasets were compared and the disagreements were checked and corrected. The quality control process was carried out during and after the fieldwork in several stages. After completion of the fieldwork, the two assistants reviewed all of the images collected separately. Both reviewers rated the images using the same quality checklist form and their results were compared in order to assess the inter-reviewer concordance. We also performed consistency analyses as follows: (i) all the missing and extreme values in the dataset were checked against the records and images and a small number of data entry errors were corrected; (ii) means, standard deviations, minimum and maximum values of each ultrasound measurement were analysed in comparison to other reference studies (36); (iii) histograms were drawn in order to examine the distribution of the variables; and (iv) scatter plots were drawn aiming to examine the relationship between the ultrasound measurements and other body composition estimates, such as body mass index and waist circumference.

Trained anthropometrists took anthropometric measurements using standard procedures. Participants were barefoot and wearing light clothing. Weight was measured to the nearest 0.1 kg on a calibrated electronic scale (TANITA model BC-418 MA; Tanita, Tokyo, Japan). Standing height was assessed to the nearest 0.1 cm using a full-length wall-mounted stadiometer (SECA 240; Seca, Birmingham, United Kingdom). Body mass index (BMI; in kg/m^2) was calculated by dividing weight by height squared.

The genomic ancestry analysis was based on DNA samples of 3,736 cohort members who had been evaluated at 22-23 years of age. The genotyping was carried out using the Illumina Omni 2.5M array. Admixture analyses were based on 370,539 SNPs shared by samples from the HapMap Project, the Human Genome Diversity Project (HGDP), and the 1982 Pelotas birth cohort study. As external panels, we used the following samples from the HapMap Project: 266 Africans, 262 Europeans (American and Italian), 77 admixed Mexican Americans and 83 African Americans, and 93 Native Americans from the HGDP. Based on this method, we estimated for each individual the proportion of European, African and Native American ancestry.

We used education and asset index as indicators of SEP; both were estimated based on interviews using a structured questionnaire applied by trained interviewers. Education level was measured as years of completed education and was divided into four categories: less than 8 years; 1st cycle completed (8 – 11 years); 2nd cycle completed (12 – 15 years); and college degree (16 years or more).

We applied principal components analysis (PCA) to generate an asset index aiming at obtaining a continuous scale of relative wealth based on household's ownership of 17 assets (television, DVD player, videogame, radio, car, motorcycle, vacuum cleaner, washing machine, air conditioner, personal computer, notebook, microwave oven, refrigerator, freezer, number of housekeepers, number of indoor bathrooms, and number of rooms for sleeping) (37). The first PCA component was extracted and used to represent the asset index, which presented an eigenvalue of 4.2 and explained 24.6% of the variance in the sample. The asset index was categorised as quintiles.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the software Stata version 13 (StataCorp, College Station, TX, USA). All the analyses were stratified by sex. Independent variables were presented using absolute and relative frequencies and chi-square test was used to compare population characteristics. Abdominal fat thicknesses refer to the actual ultrasound results without adjustment for BMI, described by the median and interquartile range.

Intercorrelations between the raw ultrasound measurements and independent variables were assessed by Spearman's correlation. For subsequent analyses, we log-transformed visceral fat thickness and used the square-root transformations for subcutaneous abdominal fat thickness to achieve normal distributions, and both variables were posteriorly standardized to allow direct comparisons of the regression coefficients for these outcomes.

Genomic ancestry scores showed non-parametric distributions; therefore quintiles for each score were calculated and, in the absence of non-linearity, were analysed as continuous variables with tests for linear trend. The European ancestry score showed strong correlation with the African ancestry score ($\rho = -0.93$; $p < 0.001$) and therefore was excluded from multivariate models. Because non-linear associations with visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses were identified by incremental F-test and component-plus-residual plots, education was included in the multivariate models as a categorical variable and p values from heterogeneity tests are presented. Asset index quintiles did not show evidence of non-linearity and were thus included as an ordinal variable in the regression models.

Separate multivariate models were designed to estimate both crude and adjusted regression coefficients for the associations between the outcomes (visceral and subcutaneous fat thicknesses) and the independent variables (African and Native

American ancestry, education and asset index). The adjusted models included the two genomic ancestry estimates and the two SEP indicators in the same model, in order to estimate their independent effects on abdominal fat. We then repeated both the 'crude' and 'adjusted' models including further adjustment for BMI at age 30 years, in order to estimate the effects of genomic ancestry and SEP on the distribution of abdominal fat, above and beyond their effects on total fatness. BMI-adjusted measures are referred to as abdominal fat distributions.

In order to explore the identified non-linear associations with education, we entered the interaction terms "Education X African ancestry" and "Education X Asset index" separately into further multivariate models. For graphical presentation only, tertiles of African ancestry score, tertiles of asset index, and three groups of education level (years of completed formal education): none/primary (<8), secondary (8 to 11), and higher (12+ years) are displayed.

In our sample, two men and 24 women had undergone abdominal plastic surgery, but when these were excluded from the analyses the results remained unchanged (data not shown). Therefore, we opted to present the results including the whole sample.

Results

Population characteristics are summarized in **Table 1**. European ancestry accounted for the highest ancestral proportions among men (median=85.4%) and women (median=84.9%), followed by African ancestry (**Figure 1**). Education level was moderately correlated with asset index (Spearman's $\rho = 0.45$; $p < 0.001$). The proportion of individuals with 12 years or more education was nearly four times greater in the highest asset quintile (70.6%) than in the lowest asset quintile (18.4%)

(**Supplementary Figure 1**). Men reported less education than women ($p<0.001$), but were more likely to be in the highest quintiles of the asset index ($p=0.005$).

Overweight and obesity were more prevalent in women than in men ($p<0.001$). Men had greater median visceral fat thickness than women (6.7 vs. 4.7cm; $p<0.001$), but lower mean subcutaneous fat thickness (1.8 vs. 2.4cm; $p<0.001$); these differences persisted after adjustment for BMI at 30y (all $p<0.001$; not shown). Visceral fat thickness showed modest positive correlations with subcutaneous fat thickness among both men ($\rho=0.43$; $p<0.001$) and women ($\rho =0.39$; $p<0.001$) (**Table 2**). Additionally, both visceral and subcutaneous fat thicknesses presented strong positive correlations with BMI (all $p<0.001$).

Correlates of abdominal fat thicknesses

Crude and adjusted regression coefficients for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses according to ancestry, education and asset index are presented in **Table 3**.

Among men, the crude inverse association ($p<0.001$) between African ancestry and subcutaneous fat thickness was attenuated after adjustment for SEP indicators (model 1). In women, the crude positive associations between African ancestry ($p<0.001$) or Native American ancestry ($p=0.01$) and visceral fat thickness were also attenuated after adjustment for SEP indicators (model 1).

In men, the asset index was positively associated with subcutaneous fat thickness, independent of education and genomic ancestry ($p=0.01$). Among women, the inverse association ($p<0.001$) between asset index and visceral fat thickness seen in the crude analysis was attenuated after adjustment for education and ancestry scores ($p=0.22$).

Education level was inversely associated with visceral fat thickness among men and women, independent of asset index and genomic ancestry (both $p < 0.001$). In contrast, we found non-linear associations with subcutaneous abdominal fat thickness in men and women, in both crude and adjusted analyses. Among women, there was an inverted U-shaped relationship between education and subcutaneous abdominal fat thickness.

Correlates of abdominal fat distribution

The crude and adjusted regression coefficients for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses presented in **Table 4** were further adjusted for BMI at 30y, to estimate the effects of the exposures on abdominal fat distribution. Bivariate models include each exposure adjusted for BMI only, and multivariate models include all exposures and BMI simultaneously.

Among men, African ancestry was inversely associated with both visceral and subcutaneous abdominal fat distributions, independent of SEP indicators (both $p < 0.001$). Similarly, African ancestry was inversely associated with subcutaneous abdominal fat distribution in women ($p = 0.02$). Native American ancestry score was not associated with either visceral or subcutaneous abdominal fat distribution in men or women.

Asset index was not associated with either visceral or subcutaneous abdominal fat distribution in men and women. Education level was inversely associated with visceral fat distribution among men and women, independent of asset index and genomic ancestry (both $p < 0.001$). In contrast, there was a non-linear inverted J-shape association between education and subcutaneous abdominal fat distribution in women.

Interactions

Interaction analyses were performed to better understand the non-linear associations with education level in women described above (Tables 3 & 4). Only two out of 24 interaction tests were significant at the 5% level (Supplementary Table 2). In women, household asset index significantly modified the associations between education level and subcutaneous abdominal fat thickness (p-interaction=0.04) or distribution (i.e. further adjusted for adult BMI; p-interaction=0.007). Positive associations between wealth and abdominal subcutaneous fat thickness and distribution were observed for women with intermediate education level, but not for those with lower or higher educational levels (**Figure 2**). The higher educated women presented greater abdominal subcutaneous fat distribution, independently of wealth.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to apply genome-wide ancestry estimates to investigate the effects of genomic ancestry on abdominal fat distribution. It is also one of the largest ever samples with abdominal ultrasound results, and by far the largest from a low- or middle-income setting. Our findings, from an admixed population, indicate that both genomic ancestry and education level were independently associated with abdominal fat distribution in adults, but not particularly associated with abdominal fat thickness. Specifically, African ancestry was associated with lower subcutaneous fat thickness among men, but adjustment for SEP removed the association. Regarding fat distribution, African ancestry was inversely associated – even after adjustment for SEP – with visceral and subcutaneous fat among men, and with subcutaneous fat among women.

The Brazilian population is a result of recurrent inter-ethnic crosses ('admixture') between individuals from Europe, Africa and America (autochthonous Native American) (38). Admixture between the Europeans (mainly Portuguese) and the Native Americans started soon after colonization in early 16th century. Migration of African slaves to Brazil commenced in the mid-16th century and was accelerated to the South of Brazil during the 1800s by the salted beef (jerky) industry, for which Pelotas was the main production centre (31). Several studies have assessed the genetic ancestral proportions in contemporary Brazilian samples (28, 29, 38-40). Alves-Silva et al. (38) analysed mitochondrial (mt)DNA Haplotypes in 247 unrelated Brazilian individuals from the five major geographic regions and reported the following national ancestral proportions: European (39%), Native American (33%) and African (28%); European ancestry was more frequent (66%) in the South, which is consistent with our findings and other reports (29, 39).

Ancestry-informative estimates have been used to explore the aetiology of complex diseases. Previous studies using specific panels of genomic ancestry markers have reported associations with obesity-related phenotypes (41); consistent with our findings, a previous study reported a positive association between European ancestry and abdominal visceral fat in an African American sample (42). While such studies using genomic ancestry markers are yet sparse, these findings are consistent with earlier studies using self-identified race/ethnicity, which showed that African Americans have lower visceral adipose tissue than white Americans, independent of total body fat (19, 43-45). In contrast, Katzmarzyk et al. (19) reported higher subcutaneous abdominal fat among African Americans compared to white subjects, independent of sex, age, total fat mass,

smoking, and menopausal status (women only). Although the specific genetic factors behind these differences are yet to be identified, our study supports the existence of biological effects of genomic ancestry on the accumulation and distribution of abdominal fat depots.

The relationship between SEP and abdominal fat distribution is complex in nutritionally transitioning cohorts in middle-income countries such as Brazil. Sobal and Stunkard's (46) landmark review in 1989 described an inverse association between SEP and obesity among women in high-income countries. Since then, such inverse associations have also emerged in middle-income countries and represent a reversal from the positive associations that are still seen in low-income countries, especially among men (47, 48). Regarding abdominal adiposity, a previous study carried out in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort showed positive associations of family income in adulthood with waist and hip circumferences, both partially mediated by education and behavioural variables (49).

In our study, associations of abdominal fat with education and wealth were more consistent and stronger than those with ancestry. Higher education level was robustly associated with lower visceral fat thickness and distribution among men and women, but conversely with higher subcutaneous fat distribution among men. Higher education has been suggested to influence expectations for personal achievement in several aspects, affecting the personal satisfaction with body image and perception of desirable body shape, especially among women (50). Possible explanations for depot-specific influences might also involve specific dietary behaviours – including food and alcohol consumption – or programming of

abdominal fat distribution by some factor(s) related to education during early development.

As a measure of household wealth, the asset index reflects the family income and expenditure; therefore, an individual can be in the richest group without necessarily having attained a high education level (51). In our analyses, wealth was positively associated with subcutaneous fat thickness in men, which persisted after adjustment for other variables; and was inversely associated visceral fat thickness in women, which disappeared after adjustment. In terms of fat distribution, wealthier men and women had lower visceral and higher subcutaneous fat in the BMI-adjusted models, but these associations were no longer significant after adjustment for ancestry and education. Our findings also suggest that education modifies the association between household wealth and abdominal subcutaneous fat thickness among women.

There is limited literature to compare our results with, as studies have addressed interactions between different SEP indicators on obesity and abdominal obesity, but not on specific abdominal fat compartments. Aitsi-Selmi et al. (52) reported an interaction between education and wealth among women in Egypt, showing a positive association between wealth and obesity at lower educational levels, but no association at the highest education level. Additionally, a household-based community survey in China found that any education attenuated the association between sedentary occupation and high waist circumference (≥ 80 cm) in women (53). Those results, also from middle-income settings, suggest that education may be a protective factor against obesity risk among the poorest women. Conversely, our results show different patterns of associations across categories of wealth, which may be influenced by the undergoing economic growth

and nutritional transition in Brazil; these changes are characterized by increases in the Brazilian median income, improvements in the access to education and changes in lifestyle of a large part of the population (54).

We acknowledge some limitations of our study. Firstly, we used ultrasound measurements of abdominal visceral and subcutaneous fat thickness, as proxies for these abdominal fat masses. While the validity of ultrasound in this specific setting has not been examined, validation studies using the same standardized protocol have found strong correlations between ultrasound and MRI estimates of abdominal fat in a variety of settings and populations (13, 14, 34). Furthermore, we carried out strict quality control processes, including several standardization sessions and thorough measurement checks, designed to enhance the accuracy and precision of the estimates. The validity of the adopted protocol is supported by the consistency of our findings with previous reports using different imaging methods that men have greater intra-abdominal and lower abdominal subcutaneous adipose tissue than women (36, 55-57).

Secondly, the Native American ancestry proportion was low in our sample, as it is in South Brazil, and similar studies in other settings are needed to better examine its potential influence on markers of health and disease risk. Consequently, there was high correlation between the remaining two ancestries, and our findings related to African ancestry should be interpreted relative to European ancestry.

In conclusion, use of genomic ancestry in this uniquely admixed population allowed inference of independent genetic and social influences on abdominal fat distribution. African ancestry appeared to lower both visceral and subcutaneous abdominal adiposity, particularly in men. Visceral fat was in general inversely

associated with SEP, but subcutaneous fat tended to be directly associated. Additionally, education was a more robust predictor of both abdominal fat depots, compared to wealth. We acknowledge that our analyses simply attempted to describe and distinguish the independent influences of genomic ancestry and SEP. More complex analyses, for example applying structural equation modelling, could be used in the future to explore the potential direct and indirect effects of these exposures, and their related lifestyle and developmental factors throughout the course of life, on abdominal fat and related health outcomes.

Acknowledgments

The study is based on data from the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study, conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at the University of Pelotas. The last phase of the study was supported by the Wellcome Trust and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; Brazil - Edital Universal process 472379/2011-9). Earlier phases were funded by the International Development Research Centre (Canada), the WHO (Department of Child and Adolescent Health and Development and Human Reproduction Programme), the Overseas Development Administration (currently the Department for International Development, United Kingdom), the European Union, the United Nations Development Fund for Women, the National Program for Centres of Excellence (Programas de Apoio a Nucleos de Excelência/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; Brazil), the Pastorate of the Child (Brazil), and the Ministry of Health (Brazil). GVAF was supported by CAPES - Brazilian Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (scholarship process BEX 5077/13-3).

We thank all volunteers who participated in the study; the field epidemiology team for assisting with data collection, especially Ízola Nunes and Márcia Blank; Caroline Bortolotto, Marina Valença, Nathalia Peter, and Nathália Silva for assisting with ultrasound data cleaning; and Janaína Santos for assisting with data management.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;**10**(1):22.
2. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;**35**(1):93-9.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating G. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;**360**(9343):1347-60.
4. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;**373**(9669):1083-96.
5. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;**93**(1):359-404.
6. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva: WHO Press; 2008.
7. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;**73**(7):460-8.
8. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr.* 2002;**75**(4):683-8.

9. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;**23**(8):801-9.
10. Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, Vega GL. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *J Obes*. 2013;**2013**:454285.
11. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;**357**(22):2277-84.
12. De Lucia Rolfe E, Modi N, Uthaya S, Hughes IA, Dunger DB, Acerini C, et al. Ultrasound estimates of visceral and subcutaneous-abdominal adipose tissues in infancy. *J Obes*. 2013;**2013**:951954.
13. De Lucia Rolfe E, Sleigh A, Finucane FM, Brage S, Stolk RP, Cooper C, et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity*. 2010;**18**(3):625-31.
14. De Lucia Rolfe E, Norris SA, Sleigh A, Brage S, Dunger DB, Stolk RP, et al. Validation of ultrasound estimates of visceral fat in black South African adolescents. *Obesity*. 2011;**19**(9):1892-7.
15. Stolk RP, Meijer R, Mali WP, Grobbee DE, van der Graaf Y, Secondary Manifestations of Arterial Disease Study G. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am J Clin Nutr*. 2003;**77**(4):857-60.
16. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Amadori M, Sassi C, Salizzoni E, et al. The role of ultrasonography in the evaluation of abdominal fat: analysis of technical and methodological issues. *Acad Radiol*. 2013;**20**(10):1278-85.
17. Prado CM, Vasconcelos GAd, Godoi ETAM, Cavalcanti ÉNB, Arruda TMd, Diniz ET, et al. Evaluation of Visceral and Subcutaneous Fat by Ultrasound and Its

Relationship with Clinical and Metabolic Parameters of Insulin Resistance and Subclinical Atherosclerosis. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2012;**2**:63-9.

18. Carroll JF, Chiapa AL, Rodriquez M, Phelps DR, Cardarelli KM, Vishwanatha JK, et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. *Obesity*. 2008;**16**(3):600-7.

19. Katzmarzyk PT, Bray GA, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, Jr., Ravussin E, et al. Racial differences in abdominal depot-specific adiposity in white and African American adults. *Am J Clin Nutr*. 2010;**91**(1):7-15.

20. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity*. 2011;**19**(2):402-8.

21. Rahman M, Temple JR, Breitkopf CR, Berenson AB. Racial differences in body fat distribution among reproductive-aged women. *Metab Clin Exp*. 2009;**58**(9):1329-37.

22. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2012;**96**(4):714-26.

23. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. Race and genomics. *N Engl J Med*. 2003;**348**(12):1166-70.

24. Committee on Pediatric Research. Race/ethnicity, gender, socioeconomic status-research exploring their effects on child health: a subject review. *Pediatrics*. 2000;**105**(6):1349-51.

25. Anderson NB, Bulatao RA, Barney Cohen, Editors; Panel on Race E, and Health in Later Life, Committee on Population, Division of Behavioral and Social Sciences and Education,. Critical Perspectives on Racial and Ethnic Differences in Health in Late Life. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2004.
26. Bailey SR, Loveman M, Muniz JO. Measures of "Race" and the analysis of racial inequality in Brazil. *Soc Sci Res.* 2013;**42**(1):106-19.
27. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil. *Rev Saude Publica.* 2008;**42 Suppl 2**:7-15.
28. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;**100**(1):177-82.
29. Marrero AR, Das Neves Leite FP, De Almeida Carvalho B, Peres LM, Kommers TC, Da Cruz IM, et al. Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Am J Hum Biol.* 2005;**17**(4):496-506.
30. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006;**35**(2):237-42.
31. Bell S. Early industrialization in the South Atlantic: political influences on the charqueadas of Rio Grande do Sul before 1860. *J Hist Geogr.* 1993;**19**(4):399-411.
32. Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. The Pelotas (Brazil) birth cohort study 1982-1987: strategies for following up 6,000 children in a developing country. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1990;**4**(2):205-20.
33. Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica.* 2003;**19**(5):1241-56.

34. Stolk RP, Wink O, Zelissen PM, Meijer R, van Gils AP, Grobbee DE. Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;**25**(9):1346-51.
35. Gradmark AM, Rydh A, Renstrom F, De Lucia-Rolfe E, Sleigh A, Nordstrom P, et al. Computed tomography-based validation of abdominal adiposity measurements from ultrasonography, dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Br J Nutr*. 2010;**104**(4):582-8.
36. De Lucia Rolfe E, Loos RJ, Druet C, Stolk RP, Ekelund U, Griffin SJ, et al. Association between birth weight and visceral fat in adults. *Am J Clin Nutr*. 2010;**92**(2):347-52.
37. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: how to use principal components analysis. *Health Policy Plan*. 2006;**21**(6):459-68.
38. Alves-Silva J, da Silva Santos M, Guimaraes PE, Ferreira AC, Bandelt HJ, Pena SD, et al. The ancestry of Brazilian mtDNA lineages. *Am J Hum Genet*. 2000;**67**(2):444-61.
39. Callegari-Jacques SM, Grattapaglia D, Salzano FM, Salamoni SP, Crossetti SG, Ferreira ME, et al. Historical genetics: spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2003;**15**(6):824-34.
40. Estrela RC, Ribeiro FS, Carvalho RS, Gregorio SP, Dias-Neto E, Struchiner CJ, et al. Distribution of ABCB1 polymorphisms among Brazilians: impact of population admixture. *Pharmacogenomics*. 2008;**9**(3):267-76.
41. Fernandez JR, Shiver MD. Using genetic admixture to study the biology of obesity traits and to map genes in admixed populations. *Nutr Rev*. 2004;**62**(7 Pt 2):S69-74.
42. Hsueh WC, Kanaya A, Reich DE, Wu SH, McDonald GJ, et al. Association among genetic admixture, visceral fat and type 2 diabetes in the health ABC study. *Diabetes*. 2006;**55**(Suppl 1):A259.

43. Demerath EW, Sun SS, Rogers N, Lee M, Reed D, Choh AC, et al. Anatomical patterning of visceral adipose tissue: race, sex, and age variation. *Obesity*. 2007;**15**(12):2984-93.
44. Despres JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;**20**(8):1932-8.
45. Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Clin Nutr*. 1999;**69**(3):381-7.
46. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull*. 1989;**105**(2):260-75.
47. McLaren L. Socioeconomic status and obesity. *Epidemiol Rev*. 2007;**29**:29-48.
48. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ*. 2004;**82**(12):940-6.
49. Gonzalez DA, Nazmi A, Yudkin JS, Victora CG. Life-course socio-economic factors, skin colour and abdominal obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort. *Public Health Nutr*. 2009;**12**(11):2225-35.
50. Fallon AE, Rozin P. Sex differences in perceptions of desirable body shape. *J Abnorm Psychol*. 1985;**94**(1):102-5.
51. Howe LD, Galobardes B, Matijasevich A, Gordon D, Johnston D, Onwujekwe O, et al. Measuring socio-economic position for epidemiological studies in low- and middle-income countries: a methods of measurement in epidemiology paper. *Int J Epidemiol*. 2012;**41**(3):871-86.

52. Aitsi-Selmi A, Chandola T, Friel S, Nouraei R, Shipley MJ, Marmot MG. Interaction between education and household wealth on the risk of obesity in women in Egypt. *PloS one*. 2012;**7**(6):e39507.
53. Aitsi-Selmi A, Chen R, Shipley MJ, Marmot MG. Education is associated with lower levels of abdominal obesity in women with a non-agricultural occupation: an interaction study using China's Four Provinces survey. *BMC public health*. 2013;**13**:769.
54. Jaime PC, da Silva AC, Gentil PC, Claro RM, Monteiro CA. Brazilian obesity prevention and control initiatives. *Obes Rev*. 2013;**14 Suppl 2**:88-95.
55. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity*. 2013;**21**(9):E439-47.
56. Bidulescu A, Liu J, Hickson DA, Hairston KG, Fox ER, Arnett DK, et al. Gender differences in the association of visceral and subcutaneous adiposity with adiponectin in African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;**13**:9.
57. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM, Hoffmann U, DeBoer IH, Robins SJ, et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity*. 2011;**19**(6):1284-9.

Table 1. Description of the study sample

Variables	Men	Women	p-value
Ancestral proportions (Median % (IQR))	(n = 1 409)	(n = 1 481)	
European	85.4 (73.1-91.4)	84.9 (71.3-90.7)	0.10
African	6.6 (3.7-16.5)	6.8 (3.8-17.5)	0.28
Native American	6.1 (3.6-9.6)	6.6 (4.0-9.6)	0.02
Education level (years) (N (%))	(n = 1 397)	(n = 1 470)	
<8	284 (20.3)	248 (16.9)	<0.001*
8 to 11	564 (40.4)	524 (35.6)	
12 to 15	355 (25.4)	374 (25.4)	
16+	194 (13.9)	324 (22.0)	
Asset index (quintiles) (N (%))	(n = 1 380)	(n = 1 444)	
Lowest	254 (18.4)	323 (22.4)	0.02*
Second	269 (19.5)	295 (20.4)	
Middle	276 (20.0)	296 (20.5)	
Forth	296 (21.5)	277 (19.2)	
Highest	285 (20.7)	253 (17.5)	
BMI classification (N (%))	(n = 1 399)	(n = 1 472)	
Underweight (<18.5 kg/m ²)	18 (1.3)	32 (2.2)	<0.001*
Normal range (18.5-24.9 kg/m ²)	488 (34.9)	658 (44.7)	
Overweight (25.0-29.9 kg/m ²)	574 (41.0)	421 (28.6)	
Obese (≥30 kg/m ²)	319 (22.8)	361 (24.5)	
Ultrasound (Median (IQR))	(n = 1 409)	(n = 1 481)	
Visceral fat thickness (cm)	6.7 (2.6)	4.7 (2.0)	<0.001**
Subcutaneous abdominal fat thickness (cm)	1.8 (1.3)	2.4 (1.6)	<0.001**

*Fisher's exact test

**Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Table 2. Correlations (Spearman's ρ) between abdominal fat thicknesses and independent variables in men (n = 1,371) and women (n = 1,434)

Variables	Men		Women	
	ρ	p-value	ρ	p-value
Visceral fat thickness (cm)				
African ancestral proportion	-0.04	0.12	0.11	<0.001
Native American ancestral proportion	0	0.97	0.08	0.06
European score	0.04	0.15	-0.12	<0.001
Education (years)	-0.07	0.01	-0.23	<0.001
Asset index	0.03	0.33	-0.15	<0.001
BMI (kg/m ²)	0.67	<0.001	0.59	<0.001
Subcutaneous abdominal fat thickness (cm)				
African ancestral proportion	-0.11	<0.001	0.02	0.43
Native American ancestral proportion	-0.05	0.003	0.06	0.02
European score	0.13	<0.001	-0.05	0.08
Education (years)	0.15	<0.001	-0.03	0.19
Asset index	0.12	<0.001	-0.02	0.56
BMI (kg/m ²)	0.75	<0.001	0.82	<0.001

Note: Correlations between visceral and subcutaneous fat thicknesses: men ($\rho = 0.43$; $p < 0.001$) and women ($\rho = 0.39$; $p < 0.001$).

Table 3. Crude and adjusted regression coefficients (standardized)¹ for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses according to genomic ancestry and socioeconomic position indicators

Variables	Visceral fat thickness ²						Subcutaneous abdominal fat thickness ³					
	Crude			Model 1 ⁴			Crude			Model 1 ⁴		
	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value
Men						(n = 1,379)	Subcutaneous abdominal fat thickness³					
Ancestry							Subcutaneous abdominal fat thickness³					
African ⁵	-0.02	0.01	0.11	-0.03	0.02	0.06	-0.06	0.02	<0.001	-0.03	0.02	0.10
Native American ⁵	0.00	0.01	0.82	0.01	0.02	0.50	-0.03	0.02	0.10	0.00	0.02	0.86
SEP indicators							Subcutaneous abdominal fat thickness³					
Asset index ⁵	0.01	0.01	0.35	0.03	0.02	0.06	0.08	0.02	<0.001	0.05	0.02	0.01
Education (years)												
<8	Ref			Ref			Ref			Ref		
8 to 11	-0.11	0.05	<0.001	-0.18	0.06	<0.001	0.27	0.06	<0.001	0.22	0.07	<0.001
12 to 15	-0.10	0.06		-0.17	0.07		0.42	0.07		0.39	0.08	
16 or more	-0.22	0.07		-0.30	0.08		0.43	0.08		0.33	0.09	
Women						(n = 1,443)	Subcutaneous abdominal fat thickness³					
Ancestry							Subcutaneous abdominal fat thickness³					
African ⁵	0.07	0.02	<0.001	0.01	0.02	0.43	0.01	0.02	0.43	-0.01	0.02	0.80
Native American ⁵	0.05	0.02	0.01	0.01	0.02	0.57	0.04	0.02	0.05	0.03	0.02	0.10
SEP indicators							Subcutaneous abdominal fat thickness³					
Asset index ⁵	-0.09	0.02	<0.001	-0.02	0.02	0.22	0.00	0.02	1.00	0.01	0.02	0.76
Education (years)												
<8	Ref			Ref			Ref			Ref		
8 to 11	-0.11	0.06	<0.001	-0.09	0.07	<0.001	0.16	0.07	<0.001	0.13	0.08	0.03
12 to 15	-0.36	0.07		-0.35	0.08		0.20	0.07		0.15	0.09	
16 or more	-0.59	0.07		-0.48	0.09		-0.05	0.07		-0.04	0.10	

¹ β approximates the SD change in outcome per 1-SD change in the exposure. ² Standardized means of log-transformed visceral fat thickness (cm). ³ Standardized means of square-root transformed total subcutaneous abdominal fat thicknesses (cm). ⁴ Model 1: Both ancestry estimates and all SEP indicators adjusted in the same model. ⁵ As quintiles, included in the model as continuous.

Table 4. Standardized regression coefficients¹ for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses according to ancestry and socioeconomic position indicators adjusted for current BMI

Variables	Visceral fat thickness ²						Subcutaneous abdominal fat thickness ³					
	Bivariate models ⁴			Multivariate model ⁵			Bivariate models ⁴			Multivariate model ⁵		
	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value	β	S.E.	p-value
Men												
(n = 1,371)												
Ancestry												
African ⁶	-0.02	0.01	0.09	-0.04	0.01	<0.001	-0.05	0.01	<0.001	-0.04	0.01	<0.001
Native American ⁶	0.02	0.01	0.17	0.02	0.01	0.11	-0.01	0.01	0.24	0.01	0.01	0.54
SEP indicators												
Asset index ⁶	-0.02	0.01	0.05	-0.01	0.01	0.50	0.03	0.01	0.002	0.00	0.01	0.81
Education (years)												
<8	Ref		<0.001	Ref		<0.001	Ref		<0.001	Ref		<0.001
8 to 11	-0.15	0.04		-0.18	0.04		0.22	0.04		0.23	0.05	
12 to 15	-0.18	0.04		-0.19	0.05		0.34	0.05		0.37	0.05	
16 or more	-0.26	0.05		-0.28	0.06		0.37	0.05		0.35	0.06	
Women												
(n = 1,434)												
Ancestry												
African ⁶	0.03	0.01	0.02	0.00	0.01	0.89	-0.03	0.01	0.002	-0.03	0.01	0.02
Native American ⁶	0.02	0.01	0.08	0.00	0.01	0.92	0.00	0.01	0.84	0.02	0.01	0.18
SEP indicators												
Asset index ⁶	-0.07	0.01	<0.001	-0.03	0.02	0.08	0.03	0.01	0.002	0.00	0.01	0.95
Education (years)												
<8	Ref		<0.001	Ref		<0.001	Ref		<0.001	Ref		<0.001
8 to 11	-0.15	0.05		-0.12	0.06		0.12	0.04		0.09	0.05	
12 to 15	-0.32	0.05		-0.28	0.06		0.28	0.05		0.27	0.05	
16 or more	-0.45	0.06		-0.37	0.07		0.18	0.05		0.14	0.06	

¹ β approximates the SD change in outcome per 1-SD change in the exposure. ² Standardized means of log-transformed visceral fat thickness (cm). ³ Standardized means of square-root transformed total subcutaneous abdominal fat thicknesses (cm). ⁴ Bivariate models: One model for each variable, all adjusted for BMI. ⁵ Multivariate models: All ancestry and SEP variables adjusted for each other and for BMI. ⁶ As quintiles, included in the model as continuous.

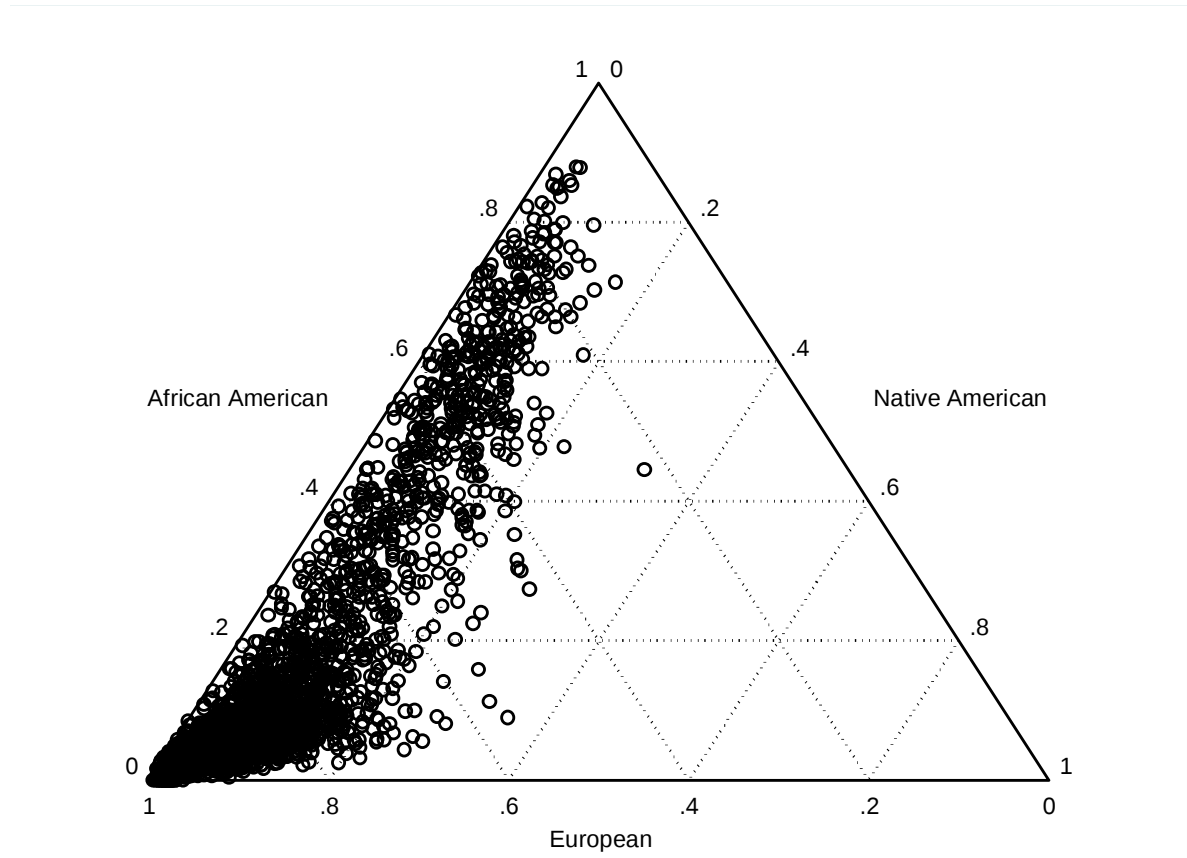


Figure 1. Triangle plot of the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort's members according to ancestry admixture proportions

Each symbol represents an individual. Each person was genotyped and ancestry-informative SNPs were used to provide information on African, Native American, and European ancestry.

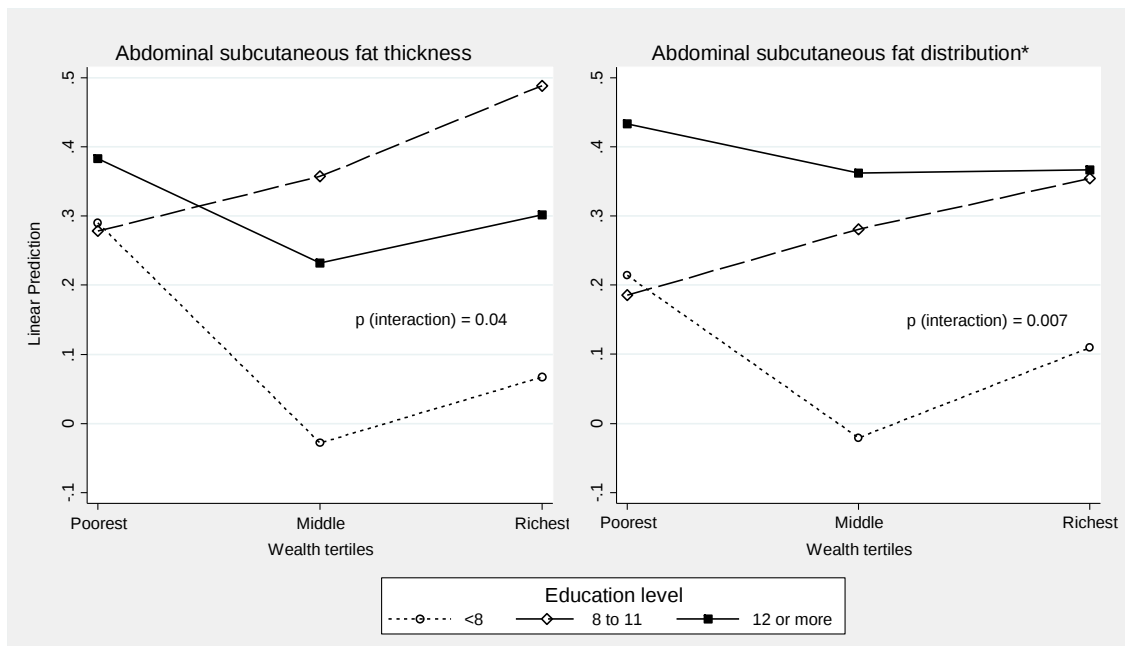


Figure 2. Adjusted means of subcutaneous abdominal fat thickness according to completed years of education and tertiles of household asset index among women

Models adjusted for African and Native American scores, both as tertiles and included in the model as continuous.

** Also adjusted for BMI (kg/m^2).*

SUPPLEMENTARY INFORMATION

Supplementary Table 1. Comparison between the Pelotas (Brazil) birth cohort sample with information on ultrasound measurements of abdominal fat in 2012-13 and the subsample with genomic ancestry data according to sex, socioeconomic position indicators and BMI

Variables	Whole sample (N=3,493)		Subsample (N=2,890)		p-value *
	N	%	N	%	
Sex					
Male	1 724	49.4	1 409	48.8	0.63
Female	1 769	50.6	1 481	51.3	
Education (years)					
<8	626	18.1	532	18.6	0.75
8 to 11	1 301	37.7	1 088	38.0	
12 to 15	867	25.1	729	25.4	
16+	661	19.1	518	18.1	
Asset index (quintiles)					
Lowest	673	19.8	577	20.4	0.88
2nd	688	20.2	564	20.0	
Middle	689	20.2	572	20.3	
4th	678	19.9	573	20.3	
Highest	680	20.0	538	19.1	
BMI classification					
Underweight	67	1.9	50	1.7	0.89
Normal range	1 393	40.2	1 146	39.9	
Overweight	1 205	34.8	995	34.7	
Obese	799	23.1	680	23.7	

*Chi-square test.

Supplementary Table 2. P values for interaction tests

Interactions	Visceral fat thickness ¹		Subcutaneous abdominal fat thickness ²	
	Men	Women	Men	Women
Without adjustment for BMI				
African X Education ³	<i>0.08</i>	0.24	0.26	0.12
African X Asset index ⁴	0.82	0.13	0.83	0.32
Education X Asset index ⁵	0.83	0.52	0.99	0.04
Adjusted for BMI				
African X Education ³	0.62	0.56	0.86	0.14
African X Asset index ⁴	0.57	0.21	0.85	0.25
Education X Asset index ⁵	0.42	0.55	0.57	0.007

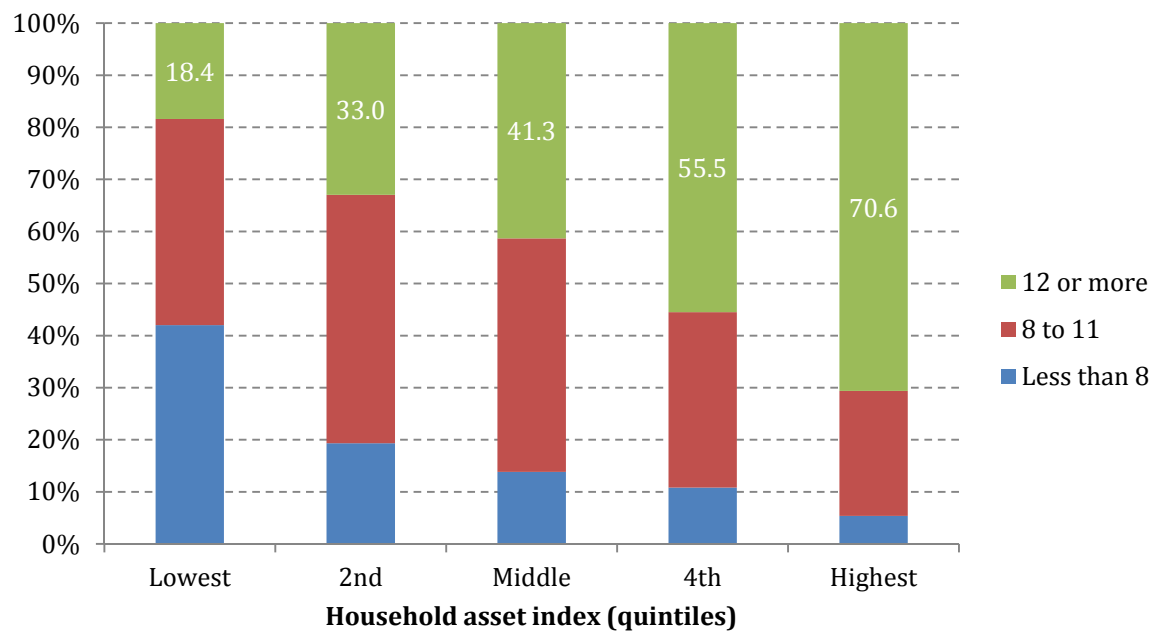
¹ Standardized means of log-transformed visceral fat thickness (cm).

² Standardized means of square-root transformed subcutaneous abdominal fat thickness (cm).

³ Adjusted for Native American score and asset index, both as tertiles and included in the model as continuous.

⁴ Adjusted for Native American score (tertiles included as continuous) and education (completed years, three categories).

⁵ Adjusted for African and Native American scores, both as tertiles and included in the model as continuous.



Supplementary Figure 1. Education level according to household asset index quintiles

ARTIGO 2:
***Size at birth and abdominal adiposity in
adults: a systematic review and meta-analysis***

Etiology and Pathophysiology

Size at birth and abdominal adiposity in adults: a systematic review and meta-analysis

G. V. Araújo de França, M. C. Restrepo-Méndez, C. Loret de Mola and C. G. Victora

Postgraduate Program in Epidemiology,
Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Received 16 June 2013; revised 22 August
2013; accepted 23 August 2013

Address for correspondence: Mr GV Araújo
de França, Postgraduate Program in
Epidemiology, Rua Marechal Deodoro, 1160
3° Piso, Pelotas 96020-220, Brazil.
E-mail: nutrigio@gmail.com

Summary

We performed a systematic literature review on the associations between birth size and abdominal adiposity in adults, while also investigating the role of the adjustment for adult body mass index (BMI). MEDLINE, Scopus, Web of Science, LILACS and SciELO databases were searched for articles published up to February 2013. Only prospective studies were included. After screening 2,570 titles, we selected 31 publications for the narrative synthesis, of which 13 were considered to be of high methodological quality. Six main indicators of birth size were identified, and birth weight (BW) was the most extensively studied. Most studies relied on anthropometric measurements as proxies for abdominal fatness or as indicators of body fat distribution. Few studies assessed abdominal adiposity through imaging methods, generally with small sample sizes. Eleven articles could be included in the meta-analyses. BW was found to be positively associated with waist circumference in adulthood, but the association disappeared after adjustment for adult BMI. In contrast, there was no association between BW and waist-to-hip ratio, whereas a strong negative association became evident after controlling for adult BMI. In conclusion, BW seems to be associated with larger adult size in general, including both waist and hip circumferences. The marked change in coefficients after adjustment for adult BMI suggests that post-natal growth strongly affects relative central adiposity, whereas BW *per se* does not play a role. Given the potential impact of post-natal growth, further research is needed to identify different growth trajectories that lead to abdominal adiposity, as well as studies on interactions of foetal and post-natal growth patterns.

Keywords: Birth weight, meta-analysis, obesity, review.

obesity reviews (2013)

Introduction

Obesity is defined as an excess of body fat, traditionally classified based on the body mass index (BMI) (1). Its prevalence nearly doubled from 1980 to 2008, reaching epidemic levels and affecting countries independently of income or developmental levels (2). Several studies have shown associations between BMI and adverse outcomes, such as mortality and cardiovascular diseases (CVD) (3–7). However, BMI alone does not account for regional distri-

bution of body fat, which has been pointed as a key correlate of the health risk associated with overweight and obesity (8,9).

Central fat accumulation, and in particular intra-abdominal or visceral fat depots, has been identified as an independent risk factor for insulin resistance, CVD and hypertension (10–14). Many methods are available for central body fat assessment (15). Anthropometric measures and derived indicators, such as waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR) and

ratio of subscapular to triceps skin-folds (STSR), are largely used as proxies for abdominal fat in order to assess risk for adverse outcomes (9,16).

In a recent review, Seidell (17) reported an increased risk of all mortality related to WC and WHR, throughout the range of adult BMIs. WC and WHR have been shown to be better markers of metabolic risk than BMI, among both sexes and different ethnic groups (18–20). However, WC and WHR cannot capture the distinct components of abdominal fat depots (21). Developing of imaging methods, such as computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound, allowed assessing the different risks associated with visceral and subcutaneous abdominal fat (22,23). Visceral rather than subcutaneous fat has been associated with insulin resistance and type 2 diabetes, atherogenic dyslipidaemia and CVD, among others (9).

Following the hypothesis of the early onset of adult diseases (24,25), several studies assessed the association between size at birth and adult obesity or its comorbidities (26–29). According to this hypothesis, early life experiences may induce permanent changes in organ functions, through a process of biological programming (30,31). The prenatal phase is referred to as ‘critical period’ when adverse events may have a lifelong effect on later body composition and contribute to the development of obesity (32).

Birth weight (BW) is largely used as a proxy for intrauterine growth, and its relation with adult BMI has been extensively studied (26,33). BW distributions are remarkably different across developed and developing countries, and the associations between BW and later adiposity may differ in these populations (34). Although most studies showed positive associations when BW is treated as a continuous variable (26), some have also raised the hypothesis that low BW infants may be at higher risk of adult obesity and its comorbidities, compared with those in the normal range (35,36). Interpretation of the existing literature is complex because few studies separated lean from fat mass in adults, and even fewer examined fat distribution. Those who did so suggested that low BW infants tend to develop central adiposity (36,37). In 2003, Rogers and EURO-BLCS Study Group (33) identified 10 publications dealing with the association between BW and abdominal adiposity, showing a positive association with WC but little evidence of an association with WHR or STSR. Since this review, many other studies have been published on this topic.

In the present study, we aimed to (i) systematically review the literature on the associations between birth size and abdominal adiposity in adults, updating the review carried out by Rogers and EURO-BLCS Study Group (33) and extending it to other measures of birth size in addition to BW; (ii) perform a meta-analysis in order to summarize the effects of birth size on abdominal adiposity in adults and (iii) investigate the role of adjustment for adult BMI in

the association between birth size and abdominal adiposity in adults.

Methods

This systematic review and meta-analysis was carried out and reported following Cochrane methodology and the Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group proposal for reporting (38).

Eligibility criteria

In the present review, we considered all articles dealing with the association between size at birth and abdominal adiposity in adults. In order to avoid information bias, we only included those in which the size at birth was assessed prospectively for research purposes or extracted from birth registers rather than based on recall.

There were no restrictions in terms of methods used to measure abdominal adiposity. These included anthropometric methods, computed tomography, abdominal MRI, ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

No limits for language, date of publication or location of the study were applied, but the search was restricted to humans. We excluded literature reviews, intervention studies and those in which the outcome was measured in children or adolescents. Studies that included special groups such as twins or extreme low BW were also considered.

Information sources and search strategies

We searched MEDLINE (since 1966), Scopus (since 1966), Web of Science (since 1974), LILACS (since 1982) and SciELO (since 1909) databases for articles published from inception to 5 February 2013.

The following keywords were used for assessing size at birth: ‘birth weight’ OR ‘birth size’ OR ‘birthweight’ OR ‘infant, low birth weight’ OR ‘premature birth’ OR ‘prematurity, neonatal’ OR ‘preterm birth’. These keywords were identified through a comprehensive search of electronic databases using broad search terms, in accordance with the Medical Subject Headings (MeSH) of the U.S. National Library of Medicine. Each keyword was combined with terms related to abdominal adiposity and body fat distribution: ‘body fat distribution’ OR ‘abdominal obesity’ OR ‘central obesity’ OR ‘visceral obesity’ OR ‘abdominal fat’. We did not conduct hand searching or searching of grey literature.

Study selection

Separate searches in each electronic bibliographic database were carried out. The results were pooled into a

single library file in the software EndNote X5® (Thomson Reuters, San Francisco, CA, USA), and the duplicate references were removed. Two independent reviewers then conducted an initial screening based on article titles, excluding those clearly irrelevant. Afterwards, the same reviewers screened study abstracts. Subsequently, the full text of selected articles was retrieved for detailed examination regarding relevance and inclusion based on the eligibility criteria mentioned above.

The references cited in all included articles were also inspected to identify additional relevant studies, and these were included if applicable. Two authors performed all stages of study selection independently (GVAF and MCR-M), and a third author (CLM) was consulted in case of disagreement.

Data items and collection process

The two reviewers independently extracted data from full-text articles using a standard form, which included year of publication, country, sample size, subjects' gender, age at examination, outcome(s), exposure(s), association(s) investigated and adjustment for confounders. Disagreements were solved by re-extraction and consensus. Studies were classified by region and income levels according to the World Bank classification (39). For studies reporting on anthropometric measurements, the exact placement of the measuring tape was recorded (Supporting Information Table S1).

For meta-analysis purposes, linear regression coefficients (β) and standard error or 95% confidence intervals (95% CI) were extracted. Crude and adjusted coefficients were extracted when available. The estimates adjusted for adult BMI were recorded separately.

Quality assessment

The Newcastle–Ottawa Scale was used to assess the methodological quality of the articles. This scale contains nine questions and each satisfactory answer receives 1 point, adding up to a maximum score of 9 points. It allows evaluating epidemiological quality in three main domains: selection (0–4), comparability (0–2) and ascertainment of the outcome (0–3). As part of the comparability domain, the instrument allows an extra point to studies that controls for a specific variable relevant for the review, and we did so for those that included adjustment by adult BMI. Those with a score of 8 or 9 were considered as high methodological quality studies.

Two authors independently assessed the methodological quality of all eligible studies (CLM and MCR-M), and disagreements were resolved by consensus, with input from a third reviewer (GVAF).

Meta-analysis

All analyses were performed using the software Stata version 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Because of the small number of studies for some of the associations of interest, we decided to perform meta-analysis only for the association between BW and WC or WHR. We included articles that reported BW and WC/WHR analysed as continuous variables, providing linear regression coefficient (β) and a measure of dispersion (standard error or 95% CI).

The authors of three papers (40–42) reporting on the association between BW and WC/WHR but did not perform linear regression or did not report dispersion measures were contacted by email, and all responded. Studies that presented estimates of linear regression coefficients based on measures of BW in pounds (lb) or in units of standard deviation were converted into the metric system. Two articles presented the linear regression coefficient and the exact two-sided *P*-value, so the bounds of the 95% CI were estimated taking into account the number of observations included in the model.

Linear regression coefficients and 95% CI were pooled through random effects meta-analysis. This model was used because it accounts for sampling error and possible heterogeneity between studies, and it defaults to a fixed effects model in the absence of heterogeneity (43–45). The *I*² statistic was applied to assess heterogeneity between study. This statistic varies from 0% to 100%, with higher values suggesting heterogeneity among studies. We classified heterogeneity according to Higgins *et al.*'s (46) proposal, considering moderate and high heterogeneity values of *I*² of 50–75% and 75% or higher, respectively.

Publications that reported only combined estimates for both sexes were treated as a single study. Those providing estimates for men and women were treated as two separate results in the meta-analysis. We also analysed separately those studies that adjusted for adult BMI, presenting pooled sex-stratified effects, with and without adjustment.

Assessing risk of bias across studies

We used the funnel plot (47,48) to check for publication bias. In addition, we formally tested funnel plot asymmetry using Begg's test and Egger's test (49). We also investigated the influence of each individual study on the pooled estimate, omitting each study at a time and repeating the analyses (50).

Results

Study selection

A total of 4,346 articles were identified through database searching. After removing the duplicates, 2,570 records

were pre-screened by reading of the titles from which 219 remained for abstract screening. From this, a total of 60 full-text articles were retrieved for detailed examination and 32 were excluded. The main reasons for exclusion were reviews (16 articles) and absence of measure of abdominal

obesity (11 articles). Two articles were excluded because size at birth was neither assessed prospectively nor extracted from birth register. Three studies were added by checking of references of the 28 selected articles. Therefore, 31 studies (40–42,51–78) were selected for the narrative synthesis (Fig. 1).

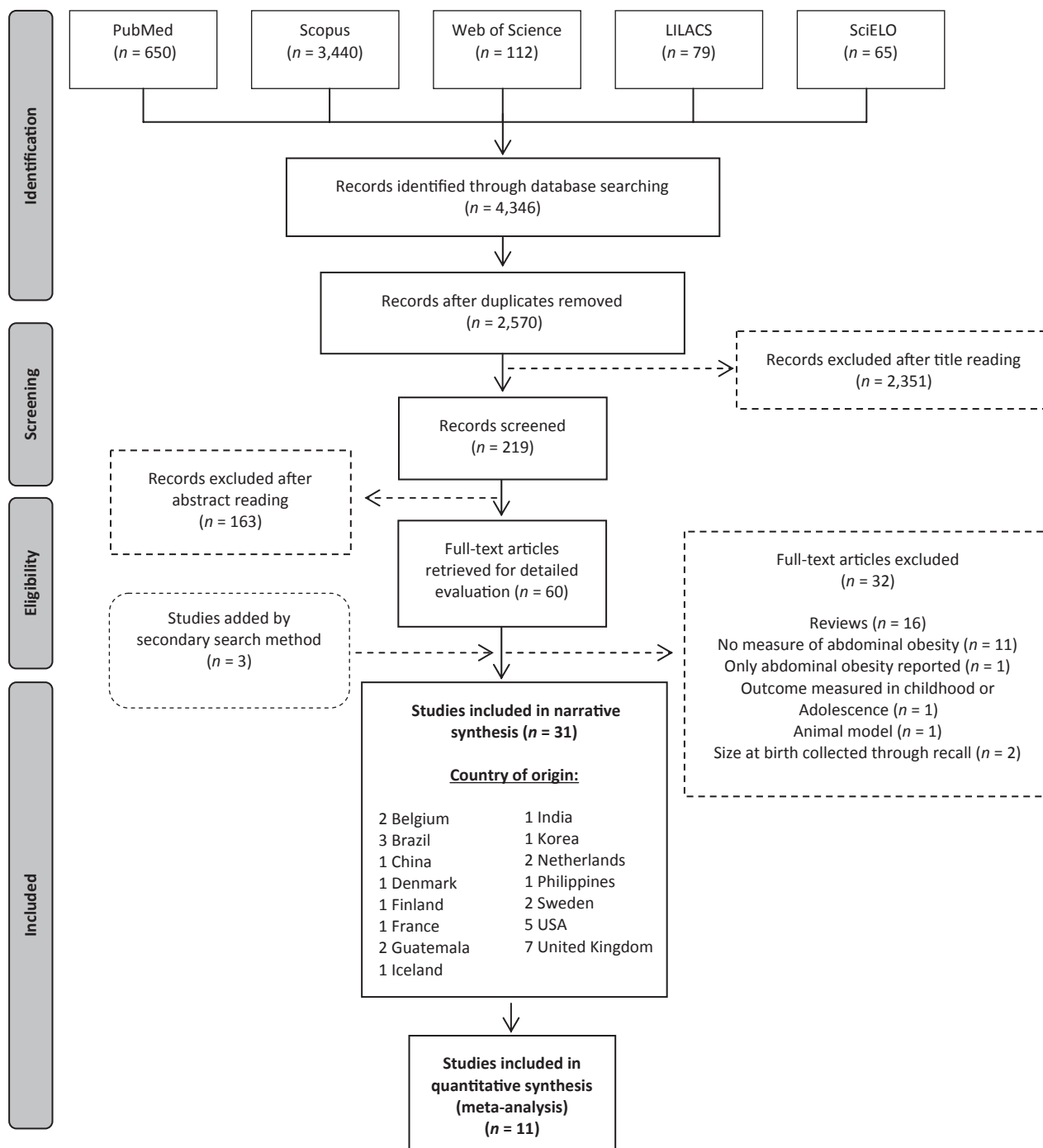


Figure 1 Flow diagram of search strategy and selection process. February 2013.

Study characteristics

Descriptive information of the 31 selected articles is presented in Table 1. All articles were written in English and most of them from 2000 to 2009. Twenty-three studies were conducted in high-income countries, mostly from the European region (55%). The majority of articles included both sexes (68%) and presented a sample size below 1,000 subjects (68%).

Regarding the definition of anthropometric measurements, most studies measured WC at a point between the costal margin and the iliac crest, or at the level of the umbilicus. HC was commonly measured at the level of the greater trochanter (Supporting Information Table S1).

BW was the main exposure investigated (24 articles). Thirteen articles assessed the association between BW and WHR, followed by BW and WC ($n = 9$). Six studies reported on HC as an outcome. Only four and two articles reported visceral and subcutaneous fat, respectively, both measured by abdominal MRI, computed tomography or ultrasound.

Quality assessment

The detailed methodological quality of each study is summarized in Supporting Information Table S2. Thirteen articles (42%) (42,51,52,55,58,59,62–64,68,72,74,77) were considered to be of high methodological quality (scores of 8 or 9 points). The majority of studies ($n = 24$; 77%) received high score in the selection scale, based on representativeness and ascertainment of exposure. Regarding the comparability scale, 12 articles (39%) presented measurements adjusted by adult BMI and 6 (19%) (53,65,69,71, 75,78) only presented crude estimates. Ascertainment of outcome and non-response were poorly rated in most studies, with high scores in only seven (23%) of them as only seven articles received high scores (Table 1).

Findings according to main exposure

Description of the 21 articles that assessed the effect of birth size on anthropometric measurements of abdominal adiposity is presented in Supporting Information Table S3. The table only includes analyses that reported linear regression coefficients. In Supporting Information Table S4, we present the studies that applied other methods for measuring outcomes, such as abdominal MRI and ultrasound. These articles will be described in the following sections according to the exposure that was studied. We initially address the associations between the different early life exposures and measurements of abdominal adiposity, followed by a specific section describing adjustment for adult BMI.

Table 1 Key features of 31 papers selected by systematic review on effects of birth size on adult abdominal adiposity

Category	No. of studies	%
Year of publication		
Before 2000	5	16.1
2000–2009	22	71.0
2010 or after	4	12.9
Region*		
East Asia and Pacific	3	9.7
Europe and Central Asia	17	54.8
Latin America and Caribbean	5	16.1
North America	5	16.1
South Asia	1	3.2
Income level*		
High income: OECD	23	74.2
Lower middle income	4	12.9
Upper middle income	4	12.9
Gender		
Both	21	67.7
Only males	7	22.6
Only females	3	9.7
Sample size		
<100	4	12.9
100 to 999	17	54.8
1,000 or more	10	32.3
Exposure investigated†		
Birth weight	24	77.4
Birth length	4	12.9
BMI at birth	3	9.7
Ponderal index at birth	3	9.7
Small for gestational age	2	6.4
Birth weight for gestational age	2	6.4
Association investigated†		
Birth weight → Waist-hip ratio	13	41.9
Birth weight → Waist circumference	9	29.0
Birth weight → Hip circumference	6	19.3
Birth weight → Subscapular to triceps skin-fold ratio	5	16.1
Birth weight → Visceral fat	4	12.9
Quality assessment (Newcastle–Ottawa Scale)		
Total score		
High (8 or 9 points)	13	41.9
Moderate/low (<8 points)	18	58.1
Quality assessment (Newcastle–Ottawa Scale)		
Selection		
High (4 points)	24	77.4
Moderate/low (<4 points)	7	22.6
Comparability		
High (2 points)	12	38.7
Moderate (1 point)	13	41.9
Low (0 point)	6	19.4
Ascertainment		
High (3 points)	7	22.6
Moderate/low (<3 points)	24	77.4

*According to World Bank classification.

†Percentage in each category refers to proportion in relation to the total number of studies ($n = 31$).

BMI, body mass index; OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development.

Birth length

Four studies (42,51,54,72) investigated the effect of birth length (BL) on abdominal adiposity in adults. Corvalán *et al.* (54) showed a positive association between BL and WC in Guatemala, after controlling for several confounders.

In India, Sachdev *et al.* (42) found a negative association between BL and STSR for both sexes combined. The sex-stratified analysis showed a negative association among men but little evidence of an association among women. The patterns by sex are consistent with results reported by Adair (51) in the Cebu (Philippines) cohort.

Using WHR as the outcome, Sachdev *et al.* (42) reported no statistical evidence of an association with BL in both sexes combined, but there was a positive association among women. In Guatemala, Schroeder *et al.* (72) found no statistical evidence of association between BL and WHR. In summary, few studies assessed the association between BL and abdominal adiposity in adults. Most analyses showed absence of association, although some of them had small sample sizes. We highlight the negative association between BL and STSR among men, observed in two studies from low-income countries (42,51).

Birth weight

Twenty-four articles presented BW as exposure of interest (40–42,51–53,55–62,64–67,70,72,73,75–77). Regarding HC, Euser *et al.* (56) found a positive association among subjects who were born very preterm, analysing both sexes combined. Among women, two studies reported positive associations: one study in the United Kingdom (62) and one in Brazil (58). In men, three studies (52,58,62) showed positive associations between BW and HC, one of them presenting estimates adjusted for adult BMI (52).

Nine studies assessed the association between BW and WC (52,56,58,61,62,70,75–77). Euser *et al.* (56) and Tian *et al.* (77) showed positive associations for both sexes combined, using different approaches. Euser *et al.* (56) analysed a prospective cohort of men and women born with less than 32 weeks of gestation in Holland. They found an average increase of 2.41 cm in WC per kilogram change in BW in an unadjusted analysis. Tian *et al.* (77) conducted a cross-sectional study in Chinese adults, showing that low BW (BW < 2,500 g) was associated with an odds ratio of 2.26 for abdominal obesity compared with those in the BW category of 2,500–3,499 g, after adjustment for several confounders. Rolfe *et al.* (70) reported lack of association between BW and WC in United Kingdom. Stern *et al.* (75) carried out a study in Mexican–Americans, showing a weak but significant correlation between BW and WC (data not shown in table because an effect measure was not presented).

Sex-stratified analyses were performed in five studies (52,58,61,62,76), of which one only provided estimates adjusted for adult BMI (52). Among women, two studies

carried out in United Kingdom (62) and the Netherlands (76) showed no statistical evidence of association between BW and WC. In contrast, González *et al.* (58) found a positive association in a Brazilian birth cohort. In men, three studies (58,61,62) presented positive associations. In contrast, two articles reported no statistical evidence of association, one of them with a very small sample size (76) and the other only reporting BMI-adjusted results (52).

Five studies reported the effects of BW on STSR (42,51,52,59,78). Gunnarsdottir *et al.* (59) in Iceland and Sachdev *et al.* (42) in India found negative associations for both sexes combined, without adjustment for adult BMI. In the sex-stratified analysis, two articles (42,51) found no statistical evidence of association among women. In contrast, Valdez *et al.* (78) reported a negative association among Mexican–American women but did not provide effect measures. Among men, three studies (42,51,52) found negative associations and one reported no evidence of association without providing effect estimates (78). One study only presented estimates adjusted for adult BMI (52), which were similar to the unadjusted results.

The effect of BW on WHR was assessed by 13 studies (40–42,52,57,58,62,64–66,71,72,76). Most of them showed no statistical evidence of association (40–42,58, 62,64–66,71,76), except one analysis for men (52) and two for women (57,72). Byberg *et al.* (52) reported a negative association among Swedish men, after adjusting for age and adult BMI. Among women, Schroeder *et al.* (72) in Guatemala also showed a negative association. In contrast, Fall *et al.* (57) reported no statistical evidence of association between BW and WHR at age 60–71 years among women in the Hertfordshire (United Kingdom) cohort.

Kahn *et al.* (61) studied 192 male applicants for military service in United States, including abdominal diameter index (ADI) and sagittal abdominal diameter (SAD) as measures of abdominal adiposity. The authors reported no statistical evidence of association between BW and ADI, but a positive association with SAD, after controlling for race and height.

Four studies including both sexes reported measurements of abdominal adiposity collected through other methods: abdominal MRI (55), computed tomography (53,67), ultrasound (70) and DXA (60,70). Regarding the association between BW and abdominal visceral adipose tissue (VAT), two studies with small samples in the United States estimated the mass of VAT through abdominal MRI (55) or the area of VAT using computed tomography (67). They found no statistical evidence of association. Rolfe *et al.* (70) applied ultrasonography to measure VAT thickness in the United Kingdom, reporting a negative association with BW after adjusting for adult BMI.

Demerath *et al.* (55) showed a positive association between BW and abdominal subcutaneous adipose tissue (SAT) measured through MRI, but Rolfe *et al.* (70) did not confirm this result using ultrasound. Demerath *et al.*

(55) also obtained several other measurements. The authors reported no statistical evidence of association between BW and percentage of abdominal fat, percentage of abdominal VAT in relation to total body fat, log of VAT and percentage of abdominal VAT in relation to abdominal subcutaneous adipose tissue.

Rolfe *et al.* (70) also used DXA to assess the total abdominal fat, showing a negative association with BW. The following studies were not included in Supporting Information Table S4 because they failed to provide measures of effect. Kensara *et al.* (60) carried out a small study comparing men born with low and high BW in Hertfordshire, United Kingdom. BW was associated with higher trunk-to-limb fat ratio based on DXA after adjusting for total fat mass or percentage of body fat.

Choi *et al.* (53) studied a small sample of young Korean adults and found that BW correlates poorly with visceral fat area ($r = -0.22$) and visceral-to-subcutaneous fat ratio ($r = -0.24$), both estimated through computed tomography.

In Brazil, Silva *et al.* (73) studied adults from the 1978–1979 Ribeirão Preto cohort. They applied structural equation modelling for assessing the association between BW and adiposity, treated as a latent variable including BMI, WC and sum of triceps and subscapular skin-folds. The results showed a small but significant effect of BW on adiposity.

Summarizing, we found that BW is associated with larger HC in both sexes, and with WC in men. In terms of indicators of relative abdominal adiposity, there is evidence of a positive association between BW and STRS among men but not among women. Most studies reported no statistical evidence of association with WHR, consistent for both sexes. We also highlight the small number of studies assessing abdominal adiposity through imaging methods, generally using small sample sizes.

Small for gestational age and birth weight for gestational age

We identified two studies that assessed small for gestational age (SGA) infants (63,68). Laitinen *et al.* (63) found that being born SGA was not associated with WHR among Finnish women, but SGA men had an independent risk of abdominal obesity (higher WHR) than those born with weight appropriate for gestational age (AGA), either adjusting or not for adult BMI. Meas *et al.* (68) found that AGA subjects in a French cohort presented a significantly larger WC compared with the SGA subjects at age 22 years, but not at 30 years. This was due to a greater increase in WC between the two ages in the SGA group compared with those born AGA. The authors did not provide effect measures.

Two articles assessed BW for gestational age (40,69). Loos *et al.* (40) analysed the East Flanders Prospective Twin Survey and reported a negative association with

WHR, after adjusting for adult BMI. In Denmark, Rasmussen *et al.* (69) used DXA to determine whole-body fat content and regional fat distribution in a random sample of young men from the Danish Medical Birth Registry. Subjects with BW for gestational age below the 10th centile had significantly higher proportion of trunk and abdominal fat mass, compared with other subjects. Effect measures were not provided.

Body mass index and Ponderal index at birth

Three studies reported the association between BMI at birth and later abdominal adiposity (42,54,74). Sachdev *et al.* (42) found a negative association between BMI at birth and STSR, and no statistical evidence of association with WHR, either in combined or sex-stratified analyses. Regarding abdominal and WC, both Corvalán *et al.* (54) and Simões *et al.* (74) found no statistical evidence of association with BMI at birth, for either sex.

Three studies (42,59,72) assessed Ponderal index at birth. Analyses combining both sexes showed negative associations with STSR in two different countries: Iceland and India. In sex-stratified analyses, Sachdev *et al.* (42) found a negative association among women and absence of association among men for STSR. For women, two studies also reported lack of association with WHR (42,72).

Adjustment for adult body mass index

We identified three studies that presented estimates of the association between BW and WC (62,70,76) before and after adjusting for adult BMI (Supporting Information Table S5). In the analyses that were not adjusted for BMI, all five effect estimates were positive, although most were not statistically significant. After adjustment, four of the estimates became negative, and the positive effect in the fifth was greatly reduced.

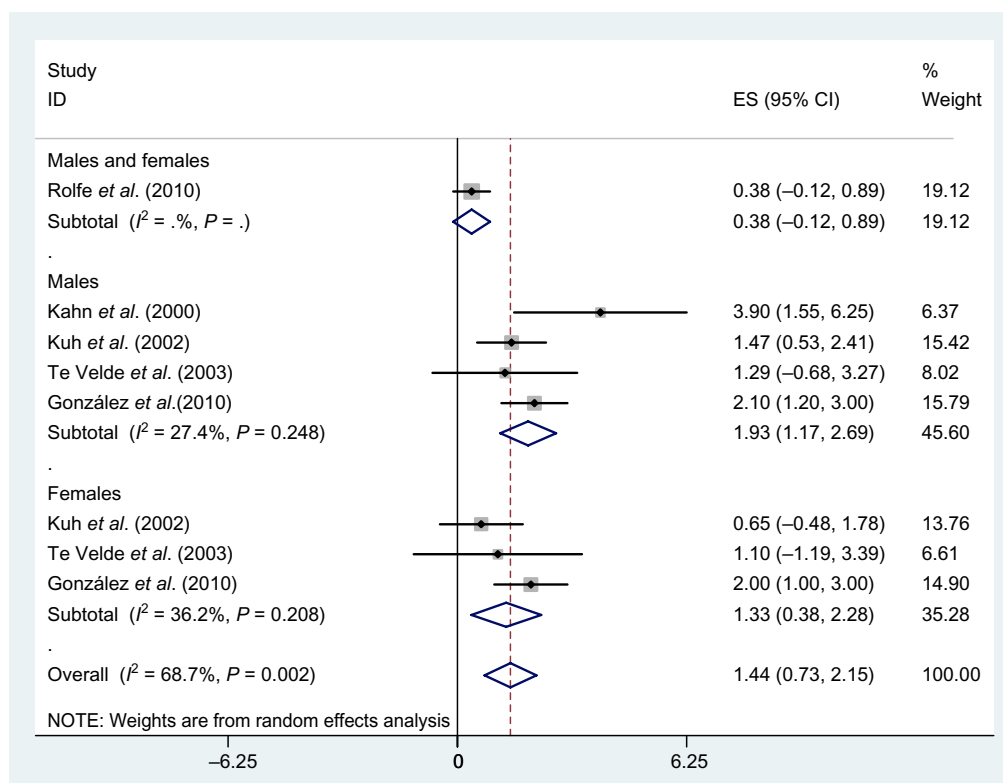
Regarding the association between BW and WHR (40,42,62,76), eight sex-stratified analyses were identified. Two analyses including only men and one among women showed a negative association after adjusting for adult BMI, whereas the unadjusted analyses had previously shown no statistical evidence of association. Even when adjusting for adult BMI did not alter the direction or significance of the linear regression coefficient, we observed that the size of the effect measure tended to be smaller after adjustment.

Meta-analyses

The meta-analyses were restricted to the association between BW and WC, and that between BW and WHR, because none of the other combinations of exposure and outcome had more than a couple of studies.

Eleven studies met the inclusion criteria for the meta-analyses (40–42,56,58,61,62,64,70,72,76). Figure 2a

(a)



(b)

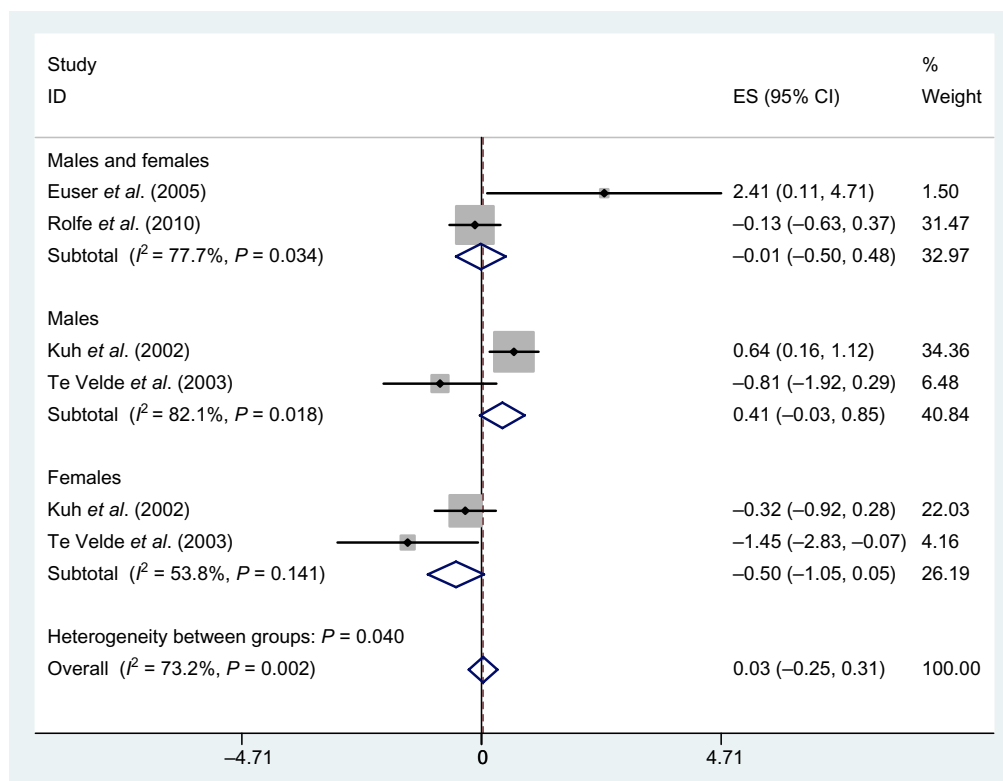


Figure 2 Grouped and sex-stratified effect for the association between birth weight (kg) and waist circumference (cm) without (a) or with adjustment (b) for adult body mass index among adults. February 2013.

presents the grouped and sex-stratified effect for the association between BW and WC without adjustment for adult BMI. We found a positive pooled effect of BW on WC ($\beta = 1.44$ cm; 95% CI: 0.73–2.15 cm) with moderate heterogeneity ($I^2 = 68.7\%$), including eight linear regression coefficients from five studies (one study only reported sex-combined estimates) (70). Sex-stratified analyses showed positive pooled effects for men ($\beta = 1.93$ cm; 95% CI: 1.17–2.69 cm) and women ($\beta = 1.33$ cm; 95% CI: 0.38–2.28 cm), both analyses with low heterogeneity.

Only four studies presented estimates adjusted for adult BMI (56,62,70,76) (Fig. 2b). Both sex-combined and sex-stratified pooled effects showed moderate or high heterogeneity, and the resulting estimates include the null value.

Figure 3a presents the meta-analyses of the association between BW and WHR without adjustment for adult BMI based on seven articles (40–42,58,62,72,76). The overall pooled effect ($\beta = -0.07$; 95% CI: -0.34 – 0.20) showed no statistical evidence of association and low heterogeneity ($I^2 = 37.9\%$; $P = 0.1$). The sex-stratified analysis also showed no association between BW and WHR, with low heterogeneity among men ($I^2 = 0\%$; $P = 0.42$) and moderate among women ($I^2 = 56.6\%$; $P = 0.04$).

Figure 3b presents the forest plot of six articles that presented estimates adjusted for adult BMI (40–42,62,64,76). We found a negative association ($\beta = -0.59$; 95% CI: -0.84 to -0.34) between BW and WHR with low heterogeneity ($I^2 = 0$; $P = 0.523$). Sex-stratified analyses showed that the effect was similar among men ($\beta = -0.60$; 95% CI: -0.90 to -0.29) and women ($\beta = -0.55$; 95% CI: -1.11 to 0.01), both with low heterogeneity.

Assessment of bias across studies

Supporting Information Figs S1 and S3 present the funnel plot for the meta-analysis of the effect of BW on WC and WHR, respectively, without (a) or with adjustment (b) for adult BMI. There was no evidence of publication bias in the funnel plots, confirmed by Egger's and Begg's tests. We also investigated the influence of each individual study on the overall meta-analysis summary estimate (Supporting Information Figs S2 and S4), observing only small changes in overall estimates when any single study is omitted.

Discussion

Studies in animal models have shown that the metabolism of adipose, lean and hepatic tissues may be programmed by maternal nutrition during gestation and lactation (79,80). Epidemiological evidence from the last decades has shown that environmental exposures from conception to adulthood influence the susceptibility to obesity and chronic diseases (81). However, the relevant mechanisms in humans are unclear, and the associations between birth size and

later adiposity have been inconsistent. An effect of early life exposures on body fat distribution, especially on the central accumulation of fat, could lead to altered risks for obesity-related metabolic diseases in adult life.

In 2003, Rogers and EURO-BLCS Study Group (33) carried out a literature review and reported that several studies had found positive associations between BW and WC. Unadjusted analyses showed little evidence of direct association with measures of relative distribution of fat, such as WHR or STSR. Analyses adjusted for current body mass showed consistent evidence of negative association between BW and STSR, but less consistent evidence of negative associations with WHR. The authors also highlighted the heterogeneity of the subjects studied, the variability in the indicators of fat distribution and the generally small sample sizes.

A literature review performed by Fall (82) addressed studies relating BW to later body composition in adults. The results were mixed. Whereas some studies showed positive associations between BW and WC or WHR, others failed to detect an association. Additionally, some studies found that low BW was associated with higher WHR after adjustment for current BMI or weight. The author concluded that there is some evidence that low BW contributes to abdominal fatness. Although presenting a comprehensive perspective of the evidence for the early determinants of adiposity in later life, the review was not systematically performed and reported.

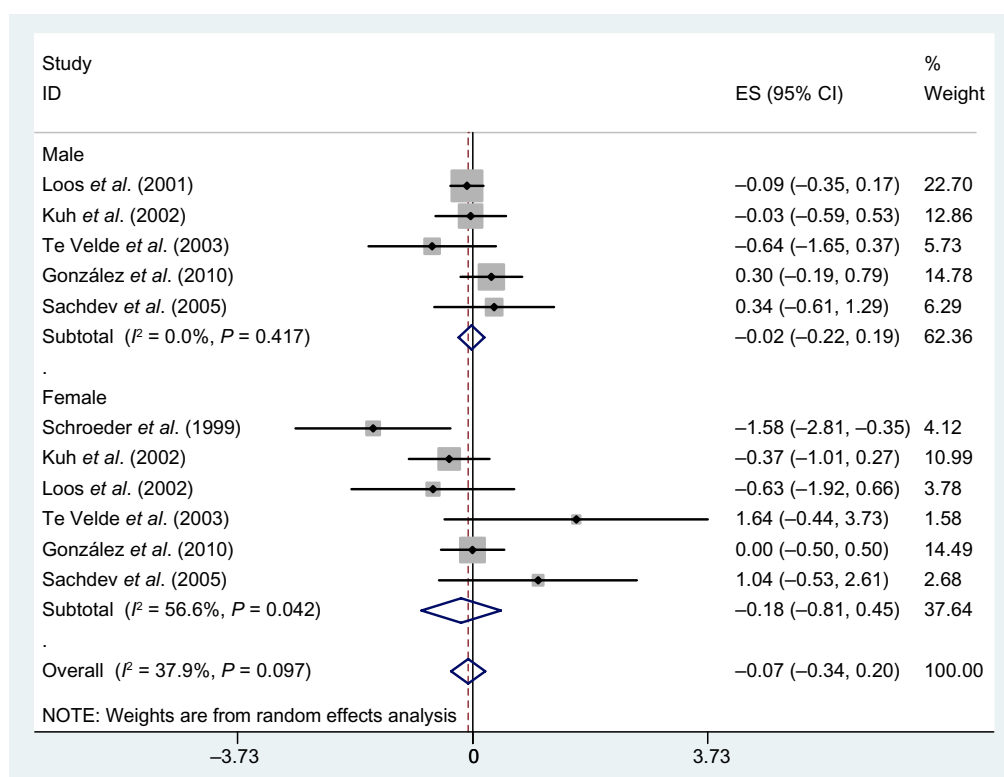
We performed a systematic review of the literature on associations between birth size and adult abdominal adiposity, including several measurements of both exposures and outcomes. We also presented comprehensive estimates of associations between BW and WC/WHR, and used meta-analysis to obtain pooled effects, with and without adjustment for adult BMI.

Our results may be summarized as follows. Pooling both sexes, we found a positive association between BW and WC. The overall estimate obtained through meta-analysis presents moderate heterogeneity among studies, and in the qualitative narrative review, it appeared that the association was stronger among men. However, there was little heterogeneity associated with sex in the meta-analyses. Regarding the relative distribution of fat, there is no evidence of association between BW and WHR, in either sex. Our estimates present low heterogeneity among studies in both sex-combined and sex-stratified analyses.

The present results are compatible with a positive association between BW and overall adult body size, including WC and HC, but do not support a specific effect of BW on central adiposity.

The reviewed articles differ in many ways: from the definition of exposures and outcomes, to the study design, age composition of samples and potential confounders. Most studies were carried out in high-income countries

(a)



(b)

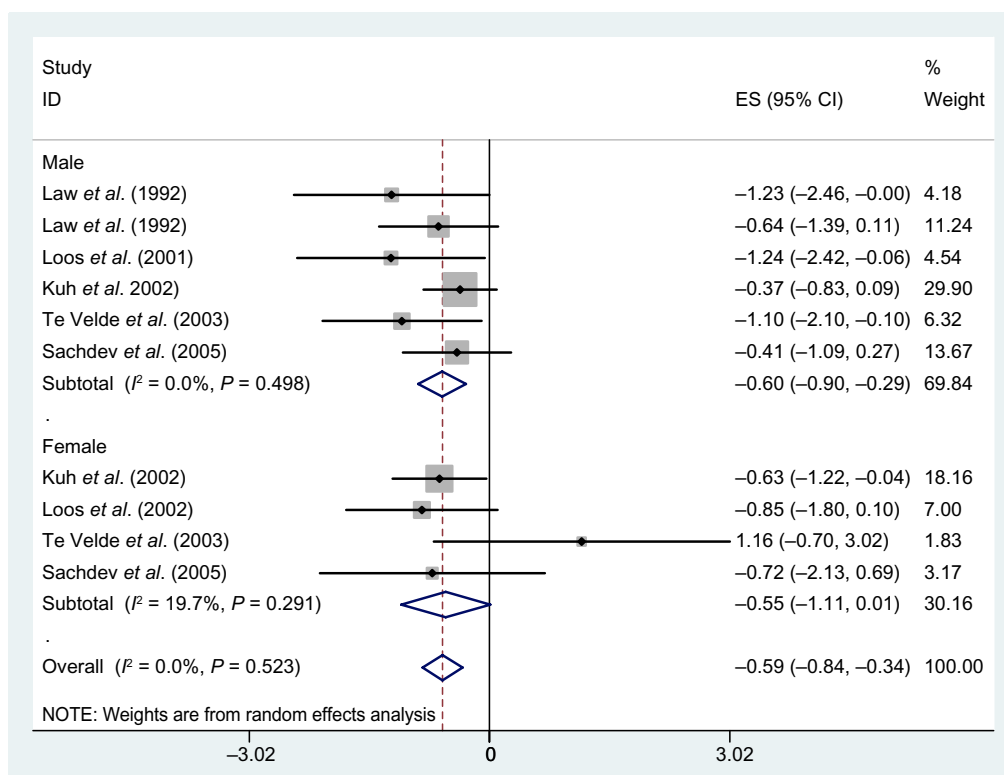


Figure 3 Grouped and sex-stratified effect for the association between birth weight (kg) and waist-to-hip ratio without (a) or with adjustment (b) for adult body mass index among adults. February 2013.

from Europe and North America. This must be taken into account when interpreting the results of the present review because life-course research from low- and middle-income countries may show different patterns of associations and confounders in comparison to findings from high-income countries (36,83).

We identified six main indicators of birth size, of which BW was the most extensively studied. This can be explained by the fact that studies from high-income countries often rely on birth records. BW has been historically considered as an important indicator of prenatal conditions, and as a predictor for survival, growth and development later in life (26,84).

Most studies included in the present review relied on anthropometric measurements as proxies for abdominal fatness and/or indicators of body fat distribution. We find that a distinction between absolute and relative measures of abdominal fatness is useful in interpreting the results of different studies. WC represents an absolute measure of abdominal fat, being considered as the best anthropometric correlate of absolute amount of VAT (11).

Two ratio measures are often used as indicators of relative distribution of fat, comparing central to peripheral fat. The WHR is used to assess the ratio of intra-abdominal to peripheral fat (9,33) because HC reflects fat deposition in the buttocks, as well as pelvic size and gluteal muscle (84). A second anthropometric ratio is the STSR, or ratio between a centrally located skin-fold (subscapular) and a peripheral skin-fold (triceps), thus reflecting the ratio of truncal to peripheral subcutaneous fat (11). Therefore, whereas WHR and STSR both reflect ratios of central or truncal to peripheral fat, they have different anatomical connotations.

Highly precise measurements of relative body fat distribution can also be obtained through imaging methods. For example, Kaess *et al.* (85) demonstrated in a large community-based sample that the VAT/SAT ratio measured by computed tomography is a correlate of cardiometabolic risk above and beyond obesity defined using BMI and absolute visceral fat mass. However, we identified few studies that reported measurements obtained through imaging methods. Those that did so generally used small sample sizes, probably because of the high costs of the methods and, for computed tomography, the risks associated with radiation exposure (9).

We assessed the association between BL and relative central adiposity measured through STSR. The number of studies was insufficient for meta-analysis; however, based on the narrative synthesis, there was evidence of an inverse association, but only among men. We are not aware of any previous reviews on this topic, but a recent review on BL and adult BMI or overweight or obesity found that eight of nine studies failed to detect an association (26). A potential biological mechanism for these findings is that BL would

contribute primarily to lean mass but not to fat mass (86), and therefore would not affect BMI as a whole, nor lead to central adiposity.

Despite the small number of articles, we highlight the consistent positive association between BW and HC in both men and women. Several studies have shown that HC presents a strong inverse association with the cardiovascular risk, once the deleterious effect of WC has been accounted for (87–89). The protective effect of larger hips in relation to WC seems to be related to the regulation of fatty acid release and uptake, and a beneficial adipokine profile related to gluteofemoral adipose tissues (90).

Few studies addressed the association between BW and Ponderal index/BMI at birth, SGA or BW for gestational age. We could not identify clear patterns for these associations. The results presented are also inconclusive.

We now address the consequences of adjustment for adult BMI when analysing the association between BW and central adiposity. Previous studies have shown how such adjustment affects the association between BW and later measurements, such as blood pressure (91–93).

We start with the association between BW and WHR. There was no statistical evidence of association when adult BMI was not adjusted for, whereas a strong negative association emerged after adjustment. This statistical artefact has been described as the ‘reversal paradox’ (94) in which the association between two variables is reversed, diminished or enhanced by the adjustment for another related variables (95). Adult BMI is not a true confounder in the association between BW and abdominal adiposity in adulthood because it is not independently related to both variables. In fact, when both BW and BMI are in the same model with outcomes related to non-communicable diseases, BW often becomes negatively associated with the outcome. This should be interpreted as an effect of post-natal weight gain, rather than a protective effect of BW *per se* (96), given that in the analyses that were unadjusted for BMI there was no effect of BW (97–100). The results of our meta-analyses of WHR clearly show that this is the case.

An analogous finding was observed in the meta-analysis for absolute abdominal adiposity, measured through WC. BW showed a positive association with WC in both sexes before adjusting for adult BMI, but there was no statistical evidence of association after adjustment. The apparent disappearance of the association after adjustment would also be consistent with the reversal paradox, signalling that post-natal growth also plays a role. These findings from the meta-analyses must be interpreted with caution. We identified moderate heterogeneity for the overall effect, although performing a meta-regression is not a recommended option considering the small number of studies included (101).

In summary, the meta-analyses showed that the adjustment for adult BMI leads to disappearance of the initially

positive association between BW and WC, showing that both BW and post-natal growth are important for absolute central adiposity. In contrast, we observed a negative association with WHR after controlling for adult BMI, whereas unadjusted analyses showed no statistical evidence of association. These findings could suggest that post-natal growth is important in relative central adiposity, whereas BW does not play a role. Therefore, BW could be associated with larger adult size in general, including both waist and HCs.

This is consistent with results from the cohorts showing a stronger association between BW and lean mass than with fat mass, which could be due to either greater concentration of lean mass in non-abdominal regions or accumulation of fat mass in the abdomen (86).

Our review has some limitations. All studies included in the analyses are observational; therefore, we cannot rule out the possibility that results were affected by residual confounding. Most articles failed to describe follow-up rates or non-response rates, so we could not determine if selection bias may have influenced their findings. Control for confounding varied widely across studies, and some of them did not present estimates adjusted for important confounders such as socioeconomic status and maternal characteristics. We identified very few studies from low- and middle-income countries, where the effect of birth size on later adiposity may be different than that observed in high-income countries (36,83).

The small sample sizes of some studies, especially those using imaging methods, could explain the lack of statistical associations; it is noteworthy that none of the articles in the review reported power calculations. Lastly, we could not obtain a pooled effect for several of the associations because of the limited number of studies assessing the same combination of exposure and outcome. Also because of the few studies available, we could not perform meta-regressions to better explore the heterogeneity between studies.

The strengths of this review include its systematic nature, the restriction to studies with reliable ascertainment of size at birth and the overall proportion of high methodological quality studies. Most of the studies reviewed used standard protocols for assessment of anthropometric measurements (102,103), so that these were generally comparable across studies. We were able to compare pooled effects between those studies that adjusted for adult BMI and those that not, as adult BMI is an important factor in the causal path between BW and abdominal adiposity. Finally, publication bias was found not to be important for most outcomes when we examined the effect of study size on the estimates.

In conclusion, epidemiological and clinical studies show that abdominal obesity is an important risk factor for various diseases. Because dietary interventions for obese

patients have limited success (19,104), it is also important to identify early risk factors for later abdominal adiposity that may be amenable to intervention through a life course approach. Given the potential impact of post-natal growth, further research is needed to identify different growth trajectories that lead to abdominal adiposity, as well as studies on interactions of foetal and post-natal growth patterns (105). More studies from low- and middle-income countries are needed, and in particular more studies using imaging methods to assess abdominal adiposity.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article, <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12109>

Figure S1. Funnel plot for the association between birth weight and waist circumference without (1A) or with adjustment (1B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

Figure S2. Sensitivity analysis for the association between birth weight and waist circumference without (2A) or with adjustment (2B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

Figure S3. Funnel plot for the association between birth weight and waist-to-hip ratio without (3A) or with adjustment (3B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

Figure S4. Sensitivity analysis for the association between birth weight and waist-to-hip ratio without (4A) or with adjustment (4B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

Table S1. Definition of the anthropometric outcomes measured.

Table S2. Methodological quality of the papers assessed using the Newcastle–Ottawa Scale.

Table S3. Description of papers selected by systematic review on effects of birth size on anthropometric measurements of adult abdominal adiposity. February 2013.

Table S4. Descriptive information of papers* selected by systematic review on effects of birth size on abdominal fat measured by abdominal magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or ultrasound. February 2013.

Table S5. Studies assessing the association between birth weight and waist circumference or waist-to-hip ratio among adults, with and without adjustment for adult body mass index (BMI). February 2013.

References

- World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. *Redefining Obesity and Its Treatment*. WHO: Geneva, 2000.
- World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010*. WHO Press: Geneva, 2011.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR *et al*. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2211–2219.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ *et al*. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; **333**: 677–685.
- McGee DL, Diverse Populations C. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol* 2005; **15**: 87–97.
- Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**: 16–22.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; **309**: 71–82.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2548–2556.
- Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; **93**: 359–404.
- Bergman RN, Kim SP, Hsu IR *et al*. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med* 2007; **120**: S29–S32.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S *et al*. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 460–468.
- Kuo CS, Hwu CM, Chiang SC *et al*. Waist circumference predicts insulin resistance in offspring of diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 2002; **15**: 101–108.
- Poirier P, Lemieux I, Mauriege P *et al*. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005; **45**: 363–367.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595–1607.
- Ellis KJ. Human body composition: *in vivo* methods. *Physiol Rev* 2000; **80**: 649–680.
- Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 471–477.
- Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**: 35–41.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; **311**: 1401–1405.
- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; **444**: 881–887.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012; **13**: 275–286.
- Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. *BMJ* 1996; **313**: 559–560.
- Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev* 2000; **1**: 47–56.
- Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obes Rev* 2011; **12**: e504–e515.
- Barker DJ. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease. *Proc Biol Sci* 1995; **262**: 37–43.
- Barker DJ. Childhood causes of adult diseases. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 867–869.
- Brisbois TD, Farmer AP, McCargar LJ. Early markers of adult obesity: a review. *Obes Rev* 2012; **13**: 347–367.
- Berends LM, Ozanne SE. Early determinants of type-2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; **26**: 569–580.
- Labayen I, Moreno LA, Blay MG *et al*. Early programming of body composition and fat distribution in adolescents. *J Nutr* 2006; **136**: 147–152.
- Sydsjo G. Long-term consequences of non-optimal birth characteristics. *Am J Reprod Immunol* 2011; **66**(Suppl. 1): 81–87.
- Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol* 2002; **31**: 285–293.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; **23**: S88S–S95S.
- Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity – what do we need to learn? *J Nutr* 1997; **127**: 1884S–1886S.
- Rogers I; EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27**: 755–777.
- Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 2001; **131**: 874S–880S.
- Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**(Suppl. 8): S1–S107.
- Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 2004; **134**: 205–210.
- Barker DJ. Obesity and early life. *Obes Rev* 2007; **8**: 45–49.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC *et al*. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; **283**: 2008–2012.
- The World Bank. How we classify countries. URL http://data.worldbank.org/about/countryO_classifications/countryOandOlendingOgroups (accessed May 2013).
- Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult men – a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25**: 1537–1545.
- Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young women: a prospective twin study. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 676–682.
- Sachdev HS, Fall CH, Osmond C *et al*. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 456–466.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context*, 2nd edn. BMJ Books: London, 2001.

44. Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med* 1999; **18**: 321–359.
45. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–188.
46. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557–560.
47. Bradburn MJ, Deeks JJ, Altman DG. *sbe24*: metan – an alternative meta-analysis command. *Stata Tech Bull* 1998; **44**: 4–15.
48. Steichen TJ, Egger M, Sterne J. *sbe19.1*: tests for publication bias in meta-analysis. *Stata Tech Bull* 1998; **44**: 3–4.
49. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**: 629–634.
50. Tobías A. *sbe26*: assessing the influence of a single study in the meta-analysis estimate. *Stata Tech Bull* 1999; **47**: 15–17.
51. Adair LS. Size at birth and growth trajectories to young adulthood. *Am J Hum Biol* 2007; **19**: 327–337.
52. Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* 2000; **43**: 54–60.
53. Choi CS, Kim C, Lee WJ *et al*. Association between birth weight and insulin sensitivity in healthy young men in Korea: role of visceral adiposity. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; **49**: 53–59.
54. Corvalán C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol* 2007; **36**: 550–557.
55. Demerath EW, Reed D, Choh AC *et al*. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**: 2060–2066.
56. Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG *et al*. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 480–487.
57. Fall CH, Osmond C, Barker DJ *et al*. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995; **310**: 428–432.
58. González DA, Nazmi A, Victora CG. Growth from birth to adulthood and abdominal obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 195–202.
59. Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE, Benediktsson R, Gudnason V, Thorsdottir I. Association between size at birth, truncal fat and obesity in adult life and its contribution to blood pressure and coronary heart disease; study in a high birth weight population. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 812–818.
60. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI *et al*. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 980–987.
61. Kahn HS, Narayan KM, Williamson DF, Valdez R. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24**: 667–672.
62. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 40–47.
63. Laitinen J, Pietiläinen K, Wadsworth M, Sovio U, Jarvelin MR. Predictors of abdominal obesity among 31-year-old men and women born in Northern Finland in 1966. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 180–190.
64. Law CM, Barker DJ, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health* 1992; **46**: 184–186.
65. Martyn CN, Hales CN, Barker DJ, Jaspersen S. Fetal growth and hyperinsulinaemia in adult life. *Diabet Med* 1998; **15**: 688–694.
66. McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD, Ben-Shlomo Y. Birth weight; postnatal, infant, and childhood growth; and obesity in young adulthood: evidence from the Barry Caerphilly Growth Study. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 907–913.
67. McNeely MJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Tsai EC, Boyko EJ. The association between birth weight and visceral fat in middle-age adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**: 816–819.
68. Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C. Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3804–3809.
69. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB *et al*. Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. *Diabetes Care* 2005; **28**: 151–153.
70. Rolfe Ede L, Loos RJ, Druet C *et al*. Association between birth weight and visceral fat in adults. *Am J Clin Nutr* 2010; **92**: 347–352.
71. Ros HS, Lichtenstein P, Ekblom A, Cnattingius S. Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure *in utero*: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life. *Pediatr Res* 2001; **49**: 763–769.
72. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol* 1999; **149**: 177–185.
73. Silva AA, Vasconcelos AG, Bettiol H, Barbieri MA. Socioeconomic status, birth weight, maternal smoking during pregnancy and adiposity in early adult life: an analysis using structural equation modeling. *Cad Saude Publica* 2010; **26**: 15–29.
74. Simões VM, Barbieri MA, Silva AA *et al*. Perinatal and early adulthood factors associated with adiposity. *Cad Saude Publica* 2012; **28**: 1381–1393.
75. Stern MP, Bartley M, Duggirala R, Bradshaw B. Birth weight and the metabolic syndrome: thrifty phenotype or thrifty genotype? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; **16**: 88–93.
76. Te Velde SJ, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC. Birth weight, adult body composition, and subcutaneous fat distribution. *Obes Res* 2003; **11**: 202–208.
77. Tian JY, Cheng Q, Song XM *et al*. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 601–607.
78. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994; **37**: 624–631.
79. Ozanne SE, Hales CN. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. *Proc Nutr Soc* 1999; **58**: 615–619.
80. Ozanne SE. Metabolic programming in animals. *Br Med Bull* 2001; **60**: 143–152.
81. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev* 2012; **70**: 3–21.
82. Fall CH. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol* 2011; **38**: 410–428.
83. Victora CG. Early life exposures, birth cohorts and non-communicable diseases. World Cancer Report 2013 (in press). International Agency for Research on Cancer (IARC): Geneva 2013.

84. World Health Organization. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*. WHO Press: Geneva, 2011.
85. Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia* 2012; **55**: 2622–2630.
86. Adair LS, Fall CH, Osmond C *et al.* Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013; **382**: 525–534.
87. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; **28**: 402–409.
88. Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res* 2001; **9**: 644–646.
89. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res* 2004; **12**: 482–487.
90. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 949–959.
91. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; **360**: 659–665.
92. Schluchter MD. Publication bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight, and catch-up growth – a meta analysis. *J Hypertens* 2003; **21**: 273–279.
93. Tu YK, Ellison GT, Gilthorpe MS. Growth, current size and the role of the ‘reversal paradox’ in the foetal origins of adult disease: an illustration using vector geometry. *Epidemiol Perspect Innov* 2006; **3**: 9.
94. Stigler SM. *Statistics on the Table*. Harvard University Press: Cambridge, MA, 1999.
95. Tu YK, Gunnell D, Gilthorpe MS. Simpson’s Paradox, Lord’s Paradox, and Suppression Effects are the same phenomenon – the reversal paradox. *Emerg Themes Epidemiol* 2008; **5**: 2.
96. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; **319**: 245–249.
97. Tu YK, West R, Ellison GT, Gilthorpe MS. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the ‘reversal paradox’ for the relation between birth weight and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol* 2005; **161**: 27–32.
98. Skogen JC, Overland S. The fetal origins of adult disease: a narrative review of the epidemiological literature. *JRSM Short Rep* 2012; **3**: 59.
99. Victora CG, Adair L, Fall C *et al.* Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; **371**: 340–357.
100. Victora CG, Barros FC. Commentary: the catch-up dilemma – relevance of Leitch’s ‘low-high’ pig to child growth in developing countries. *Int J Epidemiol* 2001; **30**: 217–220.
101. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2009.
102. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation Geneva: World Health Organization 2000.
103. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Human Kinetics Pub: Champaign, 1988.
104. Despres JP. Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006; **29**: 77–82.
105. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003; **11**: 496–506.

Supporting information

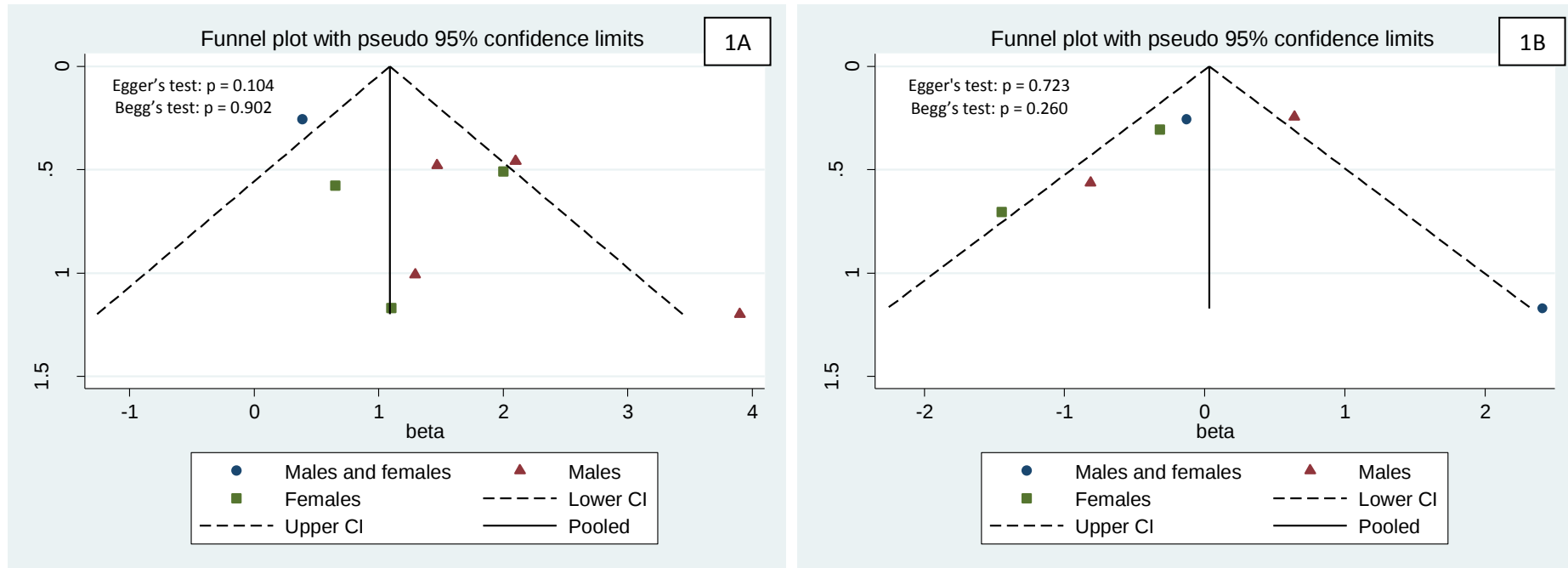


Figure S1. Funnel plot for the association between birth weight and waist circumference without (1A) or with adjustment (1B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

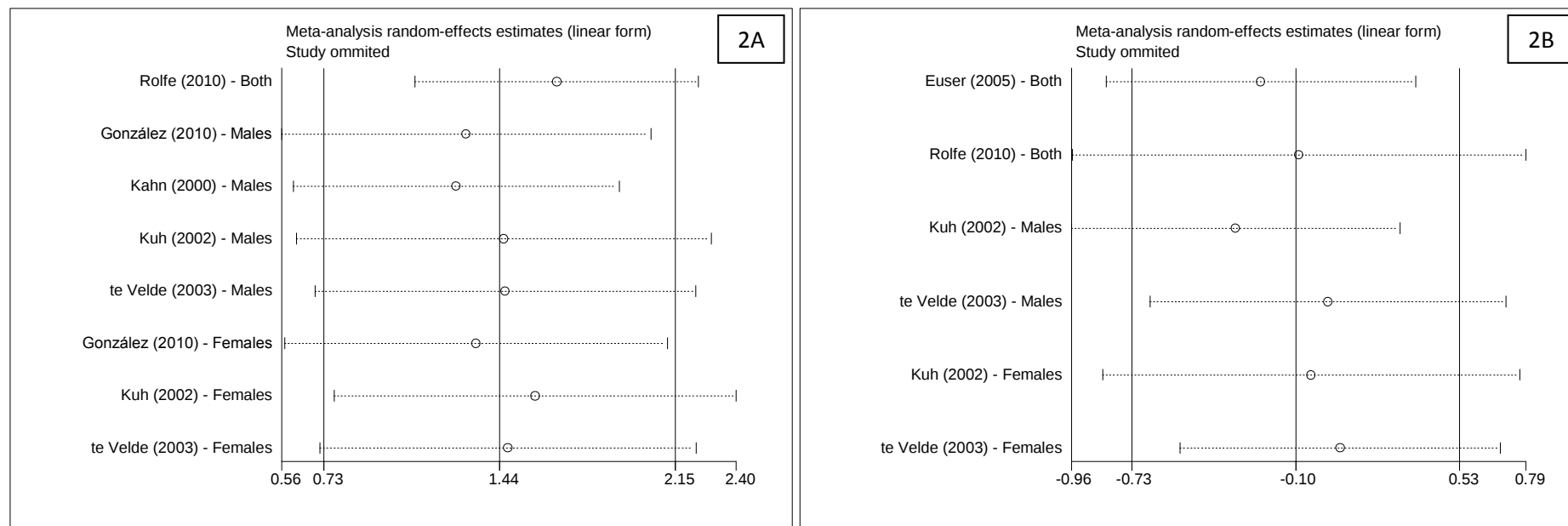


Figure S2. Sensitivity analysis for the association between birth weight and waist circumference without (**2A**) or with adjustment (**2B**) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

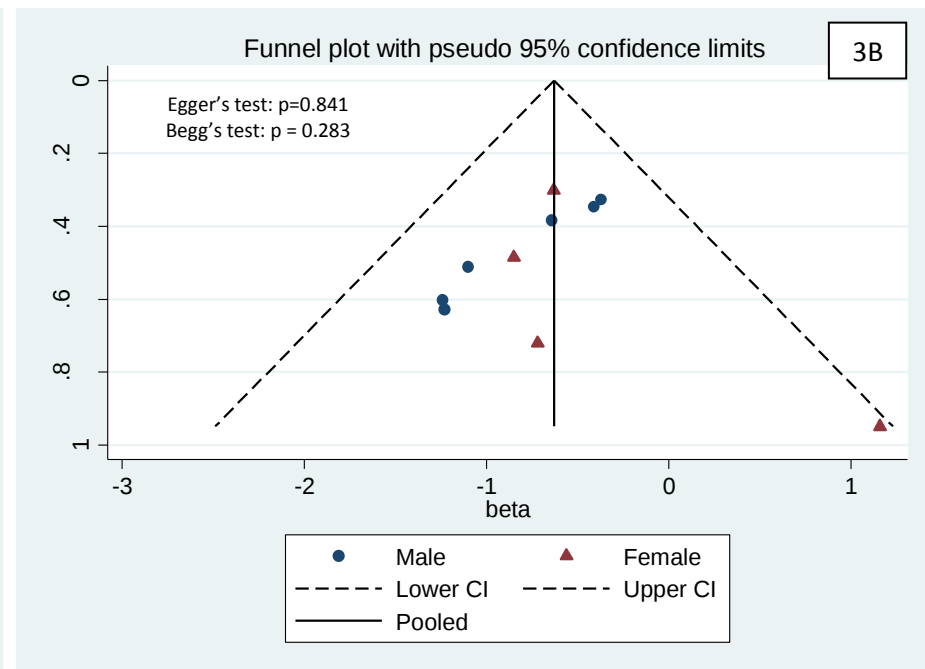
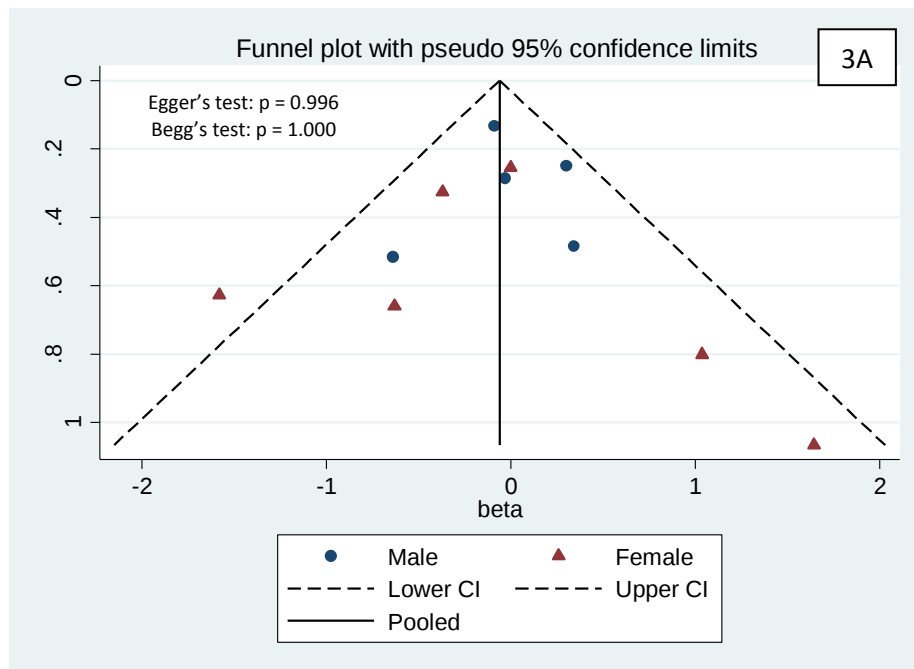


Figure S3. Funnel plot for the association between birth weight and waist-to-hip ratio without (3A) or with adjustment (3B) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

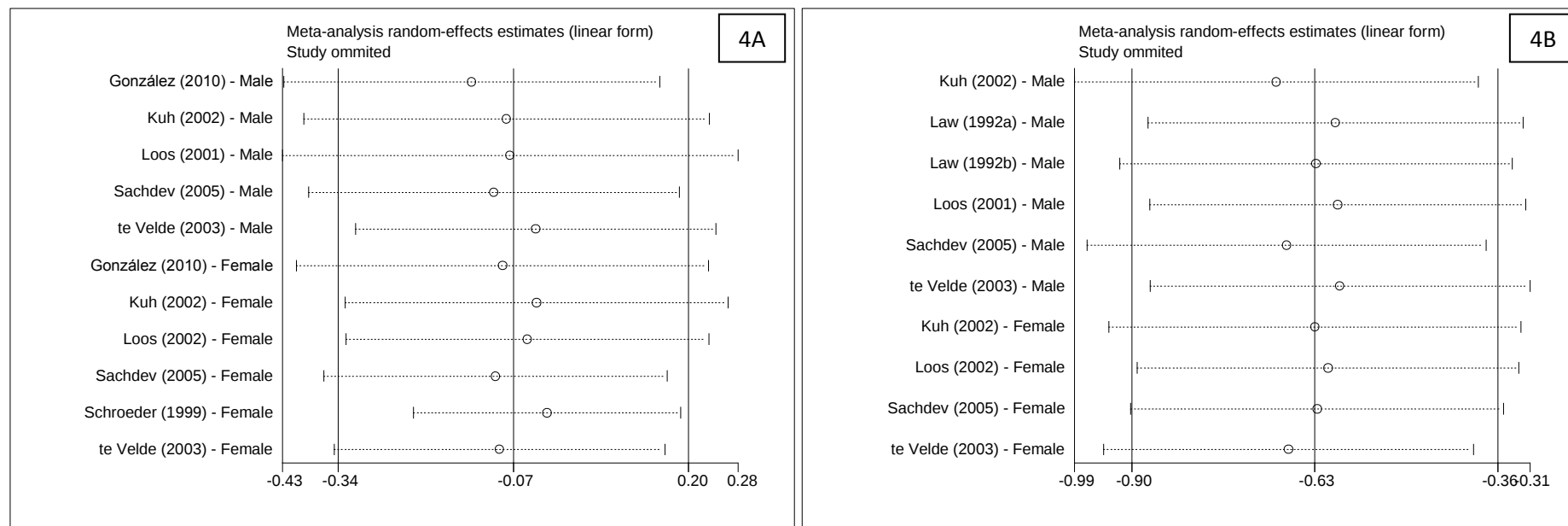


Figure S4. Sensitivity analysis for the association between birth weight and waist-to-hip ratio without (**4A**) or with adjustment (**4B**) for adult body mass index (BMI) among adults. February 2013.

Table S1. Definition of the anthropometric outcomes measured*.

Measurement	First Author (Year)	Definition
Abdominal circumference	Corvalán (2007)	Measured at the umbilicus using a plastic inextensible measuring tape to the nearest 0.1 cm
	Byberg (2000)	Not mentioned
Hip circumference	Euser (2005)	Measured at the level of the greater trochanter
	González (2010)	Measured at the widest point of the buttocks on the antero-posterior and lateral planes
	Kuh (2002)	Measured at the widest part of the hips, at the level of the buttock line
	Laitinen (2004)	Measured at the widest trochanters
	Law (1992)	Not mentioned
	Loos (2001)	At the widest part of the hips, generally at the level of the greater trochanters
	Loos (2002)	Measured at the widest part of the hips, generally at the level of the greater trochanters
	McCarthy (2007)	Measured around the bony markings of the greater trochanters
	Rolfe (2010)	Measured at the widest level over the trochanters
	Sachdev (2005)	Not mentioned
	Schroeder (1999)	Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric Standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1988
	te Velde (2003)	Not mentioned
Sagittal abdominal diameter (SAD)	Kahn (2000)	The caliper's upper arm was brought down to touch an anterior abdominal mark midway between the iliac crests, a location that approximates the level of the L4-L5 interspace
	McCarthy (2007)	Measured by using an abdominal caliper while the participant was resting in the supine position and during expiration.
Waist circumference	Byberg (2000)	Not mentioned
	Euser (2005)	Measured at the level of the umbilicus after full expiration
	González (2010)	Measured at the narrowest girth of the trunk or halfway between the costal margin and iliac crest
	Kahn (2000)	Measured at the natural waist (midway between the lower ribs and the iliac crests in relaxed exhalation)
	Kuh (2002)	Measured at a point between the costal margin and the iliac crest and in line with the mid axilla
	Laitinen (2004)	Measured at a level midway between the lowest rib margin and the iliac crest
	Law (1992)	Not mentioned
	Li (2003)	Not mentioned
	Loos (2001)	Taken between the costal margin and the iliac crest
	Loos (2002)	Taken between the costal margin and the iliac crest
	McCarthy (2007)	Measured at the narrowest point between the costal line and the iliac crest
	Rolfe (2010)	Measured at the midpoint between the lowest rib margin and the iliac crest
	Sachdev (2005)	Not mentioned
	Schroeder (1999)	Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric Standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1988
	Simões (2012)	Cameron N. The measurement of human growth. Sydney: Croom Helm; 1984
	Te Velde (2003)	Measured at umbilicus height
	Tian (2006)	Not mentioned

*Adair (2007) and Gunnarsdottir (2004) didn't present measures of waist/hip circumference.

Table S2. Methodological quality of the papers assessed using the Newcastle-Ottawa Scale.

First author (Year)	Selection (4 points)				Subtotal	Comparability (2 points)		Subtotal	Ascertainment (3 points)			Subtotal	Result
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study		Most important confounders controlled	Control for adult BMI		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts		
Adair (2007)	1	1	1	1	4	age, preterm birth, birth order (firstborn or not), maternal height and arm fat area during pregnancy, maturation status, SES at birth, and SES slope from birth to adulthood	0	1	1	1	1	3	8
Byberg (2000)	1	1	1	1	4	age	1	2	1	1	0	2	8
Choi (2000)	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	2	4
Corvalán (2007)	1	1	1	1	4	year of birth, village of birth, treatment assignment at baseline, current residence and parity in women	0	1	1	1	0	2	7
Demerath (2009)	1	1	1	1	4	gestational age at birth, birth order, maternal age, birth year, age at adulthood MRI, adulthood stature, sex, infant feeding mode (ever breastfed vs. never breastfed), adulthood educational attainment, adulthood cigarette smoking status, and adulthood sports activity level significant	0	1	1	1	1	3	8
Euser (2005)	0	1	1	1	3	sex, current height	0	1	1	1	1	3	7
Fall (1995)	1	1	1	1	4	0	1	1	1	1	0	2	7
González (2010)	1	1	1	1	4	Model 1: Adjusted for perinatal variables: family income at birth, maternal education, maternal skin color, maternal height, maternal BMI before the pregnancy, smoking in pregnancy, and gestational age. Model 2: As for model 1, with waist circumference and hip circumferences adjusted to each other	0	1	1	1	1	3	8
Gunnarsdottir (2004)	1	1	1	1	4	sex, educational status, smoking habits and physical activity, correlations of year of birth with birth weight and birth length, age at examination	1	2	1	1	0	2	8

Table S2 (continued)

First author (Year)	Selection (4 points)				Subtotal	Comparability (2 points)		Subtotal	Ascertainment (3 points)			Subtotal	Result
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study		Most important confounders controlled	Control for adult BMI		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts		
Kensara (2005)	0	1	1	1	3	weight and height	1	2	1	1	0	2	7
Kahn (2000)	0	1	1	1	3	race and height	1	2	1	1	0	2	7
Kuh (2002)	1	1	1	1	4	social class	1	2	1	1	0	2	8
Laitinen (2004)	1	1	1	1	4	maternal age, maternal BMI, hormonal contraception and parity among women	1	2	1	1	0	2	8
Law (1992)	1	1	1	1	4	social class, smoking and drinking habits	1	2	1	1	0	2	8
Loos (2001)	1	1	1	1	4	body mass (twin pair analysis*)	0	1	1	1	0	2	7
Loos (2002)	1	1	1	1	4	body mass (twin pair analysis*)	0	1	1	1	0	2	7
Martyn (1998)	1	1	1	1	4	0	0	0	1	1	0	2	6
McCarthy (2007)	1	1	1	1	4	Model 1: adult age, sex, and gestational age. Model 2: model 1, maternal and paternal weight and height. Model 3: model 2, parental socioeconomic status in childhood. Model 4: model 3, maternal smoking in pregnancy. Model 5: model 4, current adult smoking status	0	1	1	1	0	2	7
McNeely (2007)	0	1	1	1	3	age, sex, ethnicity, smoking history	1	2	1	1	0	2	7
Meas (2008)	1	1	1	1	4	age, gender, suprailiac skinfold	1	2	1	1	0	2	8
Rasmussen (2005)	1	1	1	1	4	0	0	0	1	1	0	2	6
Rolfe (2010)	1	1	0	1	3	sex, age, educational level, and smoking status	1	2	1	1	0	2	7
Ros (2001)	1	1	1	1	4	0	0	0	0	1	0	1	5
Sachdev (2005)	1	1	1	1	4	age, sex, socioeconomic status (all 3 measures), tobacco use, alcohol consumption, physical activity, and (in women) parity	1	2	1	1	1	3	9

Table S2 (continued)

First author (Year)	Selection (4 points)				Subtotal	Comparability (2 points)		Subtotal	Ascertainment (3 points)			Subtotal	Result
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study		Most important confounders controlled	Control for adult BMI		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts		
Schoeder (1999)	1	1	1	1	4	age at which child height was taken and adult age, socioeconomic status, village of residence, smoking (men), alcohol (men), occupational physical activity men), parity (women); body fat	1	2	1	1	0	2	8
Silva (2010)	1	1	1	1	4	maternal smoking during pregnancy and socioeconomic status at birth	0	1	1	1	0	2	7
Simões (2012)	1	1	1	1	4	Model 1: BMI at birth and preterm birth; Model 2: birth variables such as maternal smoking, level of schooling, age, marital status and number of gestations, as well as BMI at birth and preterm birth; Model 3: adulthood variables such as level of schooling, occupation, marital status, smoking, alcohol consumption and daily fat intake, as well as BMI at birth and preterm birth; Model 4: all variables	0	1	1	1	1	3	8
Stern (2000)	1	1	1	1	4	0	0	0	1	1	0	2	6
Te Velde (2003)	1	1	0	1	3	0	1	1	1	1	0	2	6
Tian (2006)	1	1	1	1	4	Age, sex, waist circumference, family history of diabetes, educational background, cigarette smoking and alcohol consumption	0	1	1	1	1	3	8
Valdez (1994)	1	1	1	1	4	0	0	0	1	1	0	2	6

Table S3. Description of papers selected by systematic review on effects of birth size on anthropometric measurements of adult abdominal adiposity

Exposure	Outcome	First author (Year)	Country	Age at examination (years)	N	Effect		Direction of association	Adjustments
						β	SE or 95%CI		
MALES AND FEMALES									
Birth length (cm)	Abdominal circumference (cm)	Corvalán (2007)	Guatemala	32.9 ± 4.2	382	0.58	0.09 to 1.08	Positive	Sex, village of birth, year of birth, supplement type and current residence
	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	-0.01	-0.02 to -0.0003	Negative	Adult age and sex
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	0.17	-0.01 to 0.34	NS	Adult age and sex
Birth weight (kg)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Gunnarsdottir (2004)	Iceland	33-65	M: 1874 F: 1833	-0.05	(p=0.002)	Negative	Gender, age and year of birth
		Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	-0.09	-0.13 to -0.04	Negative	Adult age and sex
	Waist circumference (≥90 cm for men and ≥80 cm for women)	Tian (2006)	China	46.2 ± 9.9	M: 373 F: 600	OR = 2.26	1.25 to 4.08 (<2500g vs. 2500-2999g)	Positive	Age, sex, educational background, cigarette smoking and alcohol consumption
	Waist circumference (cm)	Euser (2005)	Netherlands	19	399	2.41	0.11 to 4.71	Positive	Not adjusted
		Rolfe (2010)	United Kingdom	30-55	1092	0.38	-0.12 to 0.89	NS	Age, sex, educational level, smoking status
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	0.59	-0.25 to 1.43	NS	Adult age and sex
		McCarthy (2007)	United Kingdom	25	602–675	-0.15	-0.69 to 0.39	NS	Adult age, sex, gestational age, maternal and paternal weight and height, parental socioeconomic status in childhood, maternal smoking in pregnancy and current adult smoking status
	Hip circumference (cm)	Euser (2005) ⁺⁺	Netherlands	19	399	3.56	0.96 to 6.15	Positive	Not adjusted
BMI at birth (kg/m ²)	Abdominal circumference (cm)	Corvalán (2007)	Guatemala	32.9 ± 4.2	382	0.38	-0.43 to 1.18	NS	Previous period of growth, sex, village of birth, year of birth, supplement type and current residence
	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	-0.03	-0.04 to -0.01	Negative	Adult age and sex
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	0.07	-0.22 to 0.36	NS	Adult age and sex
Ponderal index at birth (kg/m ³)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Gunnarsdottir (2004)	Iceland	33-65y	3707	-0.01	(p=0.019)	Negative	Gender, age and year of birth
		Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	-0.01	-0.02 to -0.003	Negative	Adult age and sex
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	M: 886 F: 640	-0.02	-0.16 to 0.12	NS	Adult age and sex

Table S3 (continued)

Exposure	Outcome	First author (Year)	Country	Age at examination (years)	N	Effect		Direction of association	Adjustments
						β	SE or 95%CI		
FEMALES									
Birth length (cm)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	-0.0001	-0.01 to 0.01	NS	Adult age
		Adair (2007)	Philippines	21.09 ± 0.97	889	0.002	(p≥0.05)	NS	Adult age
	Waist-to-hip ratio (x100)	Schroeder (1999) [†]	Guatemala	17-28	137	-0.19	-0.46 to 0.08	NS	[b]
		Sachdev (2005)	India	26–32	640	0.05	-0.23 to 0.34	NS	Adult age and adult BMI
Birth weight (kg)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	-0.05	-0.11 to 0.004	NS	Adult age
		Adair (2007)	Philippines	21.09 ± 0.97	889	0.01	(p≥0.05)	NS	Age in young adult
	Waist circumference (cm)	Kuh (2002)	United Kingdom	43	1585	0.65	-0.48 to 1.78	NS	Not adjusted
		te Velde (2003)	Netherlands	27-36	192	1.10	-1.19 to 3.39	NS	Not adjusted
		González (2010)	Brazil	23	378	2.00	1.00 to 2.90	Positive	[a]
	Waist-to-hip ratio (x100)	Schroeder (1999)	Guatemala	17-28	137	-1.58	-2.81 to -0.35	Negative	[b]
		Loos (2002)	Belgium	18-34	415	-0.63	-1.92 to 0.66	NS	Not adjusted
		Kuh (2002)	United Kingdom	43	1585	-0.37	-1.01 to 0.27	NS	Not adjusted
		te Velde (2003)	Netherlands	27-36	192	1.64	-0.44 to 3.73	NS	Not adjusted
		Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	1.04	-0.53 to 2.61	NS	Adult age
		González (2010)	Brazil	24	414	0.00	-0.60 to 0.50	NS	[a]
		Hip circumference (cm)	Kuh (2002)	United Kingdom	43	1585	1.30	0.27 to 2.32	Positive
	González (2010)		Brazil	24	414	2.70	1.70 to 3.60	Positive	[a]
	BMI at birth (Kg/m ²)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	-2.31	-4.11 to -0.51	Negative
Waist circumference (cm)		Simões (2012)	Brazil	24-26	1067	0.21	-0.35 to 0.74	NS	Preterm birth
Waist-to-hip ratio (x100)		Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	0.02	-0.48 to 0.53	NS	Adult age
Ponderal index at birth (Kg/m ³)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	-1.12	-1.98 to -0.25	Negative	Adult age
	Waist-to-hip ratio (x100)	Schroeder (1999) ⁺⁺	Guatemala	17-28	137	-0.02	-0.03 to -0.002	NS	[b]
		Sachdev (2005) ⁺⁺⁺	India	26–32	640	-0.09	-0.33 to 0.15	NS	Adult age
SGA	Waist-to-hip ratio (≥90 th p.)	Laitinen (2004)	Finland	31	2930	OR = 1.63	0.95 to 2.80	NS	[c] + Adult BMI

Table S3 (continued)

Exposure	Outcome	First author (Year)	Country	Age at examination(years)	N	Effect		Direction of association	Adjustments
						β	SE or 95%CI		
MALES									
Birth length (cm)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	-0.01	-0.03 to -0.002	Negative	Adult age
		Adair (2007)	Philippines	21.27 ± 0.78	1012	-0.01	(p<0.01)	Negative	Adult age
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	-0.08	-0.22 to 0.06	NS	Adult age and adult BMI
Birth weight (kg)	Abdominal diameter index	Kahn (2000)	USA	17-22	192	-0.002	(p=0.64)	NS	Race and height
	Sagittal abdominal diameter (cm)	Kahn (2000)	USA	17-22	192	0.66	(p=0.028)	Positive	Race and height
	Subscapular to triceps skinfold ratio	Byberg (2000)	Sweden	50	1268	-0.30 SD/Kg	-	Negative	Age and adult BMI
		Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	-0.11	-0.17 to -0.04	Negative	Adult age
		Adair (2007)	Philippines	21.27 ± 0.78	1012	-0.07	(p<0.01)	Negative	Adult age
	Waist circumference (cm)	Kahn (2000)	USA	17-22	192	3.90	(p=0.001)	Positive	Race and height
		Kuh (2002)	United Kingdom	43	1598	1.47	0.53 to 2.41	Positive	Not adjusted
		te Velde (2003)	Netherlands	27-36	37	1.29	-0.68 to 3.27	NS	Not adjusted
		González (2010)	Brazil	23	416	2.10	1.20 to 3.00	Positive	[a]
	Waist circumference (SD)	Byberg (2000)	Sweden	70	734	0.008 SD/kg	-	NS	Age and adult BMI
	Waist-to-hip ratio (x100)	Law (1992) ^{††}	United Kingdom	51	239 (Preston)	-1.23	-2.46 to 0.00	NS	Adult BMI
		Law (1992) ^{††}	United Kingdom	64	845 (Hertf.)	-0.64	-1.14 to 0.11	NS	Adult BMI
		Loos (2001) ^{††}	United Kingdom	18-34	388	-0.09	-0.35 to 0.17	NS	Not adjusted
		Kuh (2002)	United Kingdom	43	1598	-0.03	-0.59 to 0.53	NS	Not adjusted
		te Velde (2003)	Netherlands	27-36	137	-0.64	-1.65 to 0.37	NS	Not adjusted
		Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	0.34	-0.61 to 1.29	NS	Adult age
		González (2010)	Brazil	24	442	0.30	-0.19 to 0.79	NS	[a]
	Waist-to-hip ratio (SD)	Byberg (2000)	Sweden	70	734	-0.13 SD/Kg	-	Negative	Age and adult BMI
	Hip circumference (cm)	Byberg (2000)	Sweden	70	734	0.10 SD/Kg	-	Positive	Age and adult BMI
		González (2010)	Brazil	24	442	2.10	1.30 to 2.80	Positive	[a]
		Kuh (2002)	United Kingdom	43	1598	1.64	0.97 to 2.31	Positive	Not adjusted
Birth weight for gestational age (Z-score)	Waist-to-hip ratio (x100)	Loos (2001)	Belgium	18-34	458	-0.97	(p<0.001)	Negative	Adult BMI
BMI at birth (Kg/m ²)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	-3.10	-5.38 to -0.83	Negative	Adult age
	Waist circumference (cm)	Simões (2012)	Brazil	24-26	994	0.45	-0.03 to 0.90	NS	Preterm birth
	Waist-hip-ratio (x100)	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	0.10	-0.24 to 0.43	NS	Adult age
Ponderal index at birth (Kg/m ³)	Subscapular to triceps skinfold ratio	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	-0.95	-2.07 to 0.16	NS	Adult age
	Waist-to-hip ratio (x100)	Sachdev (2005) ^{†††}	India	26–32	886	0.03	-0.13 to 0.17	NS	Adult age
SGA	Waist-to-hip ratio (≥90 th p.)	Laitinen (2004)	Finland	31	2841	OR = 1.81	1.06 to 3.08	Positive	Maternal age, BMI before pregnancy, adult BMI

Notes: Abdominal diameter index = sagittal abdominal diameter/midhigh circumference; SGA = Small for Gestational Age; † Length at 15 days (cm); ++ Regression coefficients and 95%CI estimated using values extracted from the paper. +++ Estimates recalculated by the authors. [a] Family income at birth, maternal education, maternal skin color, maternal height, maternal BMI before the pregnancy, smoking in pregnancy and gestational age. [b] Gestational age, age when measure taken in childhood, village of residence, adult age, adult socioeconomic status, parity and percent body fat. [c] Socioeconomic status during early childhood, maternal height, gestational age, age at follow-up, physical activity, smoking status and residency. [d] Maternal age and BMI before pregnancy, hormonal contraception and parity at 31 y.

Table S4. Descriptive information of papers[†] selected by systematic review on effects of birth size on abdominal fat measured by abdominal magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) or ultrasound.

Exposure	Outcome	Method	Age at examination (years)	First author (Year)	Site	N	Effect		Direction of association	Adjustments
							β	SE or 95%CI		
Birth weight (SD score)	%Abdominal fat ((VAT + ASAT)/TBF)	Abdominal MRI	44	Demerath (2009)	USA	233	0.37	(s.e. = 0.90; p>0.05)	NS	Gestational age, stature, birth year, parity, breastfed status (ever/never) and education (completed university/did not complete university).
	(VAT/TBF) $\times$ 100	Abdominal MRI	44	Demerath (2009)	USA	233	-0.24	(s.e. = 0.85; p>0.05)	NS	Gestational age, stature, birth year, parity, breastfed status (ever/never) and education (completed university/did not complete university).
	logASAT (kg)	Abdominal MRI	44	Demerath (2009)	USA	233	0.13	(s.e. = 0.06; p<0.05)	Positive	Gestational age, stature, birth year, parity, breastfed status (ever/never) and education (completed university/did not complete university).
	logVAT (kg)	Abdominal MRI	44	Demerath (2009)	USA	233	0.11	(s.e. = 0.07; p>0.05)	NS	Gestational age, stature, birth year, parity, breastfed status (ever/never) and education (completed university/did not complete university).
	VAT/ASAT (%)	Abdominal MRI	44	Demerath (2009)	USA	233	-0.33	(s.e. = 0.78; p>0.05)	NS	Gestational age, stature, birth year, parity, breastfed status (ever/never) and education (completed university/did not complete university).
Birth weight (kg)	Total abdominal fat	DEXA	30-55	Rolfe (2010)	United Kingdom	1092	-0.09	-0.13 to -0.07	Negative	Age, sex, educational level, smoking status and adult BMI
	Subcutaneous abdominal fat thickness (cm)	Ultrasound	30-55	Rolfe (2010)	United Kingdom	1092	-0.01	-0.11 to 0.08	NS	Age, sex, educational level, smoking status and adult BMI
	Visceral fat area (cm ²)	Computed Tomography	39.7 $\pm$ 6.3	McNeely (2007)	USA	91	-0.003	-0.021 to 0.015	NS	Age, sex, ethnicity, BMI and smoking
	Visceral fat Thickness (cm)	Ultrasound	30-55	Rolfe (2010)	United Kingdom	1092	-0.07	-0.15 to -0.01	Negative	Age, sex, educational level, smoking status and adult BMI

[†]All papers included both males and females.

VAT = Abdominal Visceral Adipose Tissue; ASAT = Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue; TBF = Total Body Fat.

Table S5. Studies assessing the association between birth weight and waist circumference or waist-to-hip ratio among adults, with and without adjustment for adult body mass index (BMI). February 2013.

Measurement / Gender	First author	Year	Country	Sample size	Adjustment for Adult BMI						
					Not adjusted				Adjusted		
					β	IC95%			β	IC95%	
Waist circumference (cm)											
Males and females	Rolfe	2010	United Kingdom	1092	0.385	-0.117	0.887		-0.128	-0.630	0.374
Males	Kuh	2002	United Kingdom	1589	1.470	0.540	2.411		0.640	0.160	1.120
	te Velde	2003	Netherlands	37	1.293	-0.683	3.269		-0.814	-1.919	0.291
Females	Kuh	2002	United Kingdom	1585	0.650	-0.481	1.781		-0.320	-0.920	0.280
	te Velde	2003	Netherlands	192	1.100	-1.191	3.391		-1.449	-2.829	-0.069
Waist-to-hip ratio (%)											
Male	Loos	2001	Belgium	388	-0.090	-0.351	0.171		-1.240	-2.420	-0.060
	Kuh	2002	United Kingdom	1589	-0.030	-0.591	0.531		-0.370	-0.830	0.090
	te Velde	2003	Netherlands	137	-0.640	-1.649	0.369		-1.100	-2.100	-0.100
	Sachdev	2005	India	886	0.342	-0.609	1.293		-0.410	-1.090	0.270
Female	Kuh	2002	United Kingdom	1585	-0.370	-1.011	0.271		-0.630	-1.220	-0.040
	Loos	2002	Belgium	414	-0.630	-1.922	0.662		-0.850	-1.801	0.101
	te Velde	2003	Netherlands	192	1.644	-0.445	3.733		1.160	-0.700	3.020
	Sachdev	2005	India	639	1.038	-0.532	2.608		-0.719	-2.132	0.694

ARTIGO 3:
***Associations of size at birth, linear growth, and
relative weight gain throughout life with
abdominal fat depots in adulthood: the 1982
Pelotas (Brazil) birth cohort study***

Abstract

Background

Several studies have reported on associations of size at birth and early growth with general and central obesity; however, few have examined the potential effects of pre- and post-natal growth on separate abdominal fat compartments.

Objective

We investigated the effects of size at birth, linear growth, and relative weight gain from birth to adulthood on visceral (VFT) and subcutaneous abdominal (SAFT) fat thicknesses at age 30 years.

Design

A sample of 2,663 participants (1,363 men and 1,300 women) from the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study had complete information on abdominal fat measures at age 30 years and anthropometric measurements for birthweight and, at least, four follow-up visits (at ages 2/4/23/30y). VFT and SAFT were measured by ultrasound. We estimated the conditional relative weight gain (independent of linear growth) and conditional height (independent of previous weight) at several ages. Analyses including weight and height Z-score changes in different age periods were also performed. Linear regression models were performed in men and women separately, with adjustment for confounders measured at birth.

Results

In both men and women, VFT and SAFT showed positive associations with conditional relative weight gain during all age periods beyond birth and 2y, respectively (all $P \leq 0.01$). Birth weight was unrelated to VFT or SAFT in linear models, but women born IUGR had greater VFT than other women (mean difference: 0.7cm, 95%CI: 0.6 to 0.8; $p=0.01$), and they showed a stronger positive influence of infant weight gain 0-2y on VFT (IUGR: $\beta=0.17$; 95% CI: 0.05 to 0.29; non-IUGR: $\beta=0.01$; -0.04 to 0.06; p -interaction=0.02). In women, height at 2y was positively related to SAFT ($\beta=0.14$; 0.06 to 0.22; $p<0.001$) but was inversely related to VFT ($\beta=-0.11$; -0.19 to 0.01). Furthermore, in men and women, early stunting (height at 2y below -2 z-scores) was associated with lower SAFT but not VFT, and it modified the influence of weight gain 0-4y on SAFT (p -interaction: in men=0.005; in women=0.02).

Conclusions

Faster weight gain in most age periods appears to increase the accumulation of abdominal fat. Higher adulthood visceral fat following IUGR in women might reflect effects of the in-utero environment, rapid early postnatal weight gain, or both.

Keywords

Birth weight; growth; body weight changes; intra-abdominal fat; subcutaneous fat, abdominal; life course epidemiology.

Introduction

Obesity constitutes a major public health problem worldwide. (1) Several studies have reported the deleterious effect of obesity, as defined by body mass index (BMI), on health outcomes. (2-4) However, BMI does not distinguish between lean and fat mass, particularly abdominal adiposity, which is suggested as the key determinant of the complications of obesity. (5, 6) The accumulation of intra-abdominal fat, here referred to as visceral fat, has been particularly associated with increased risk of several diseases, such as type 2 diabetes and cardiovascular disease. (5)

It has been hypothesized that physical and social exposures acting early in life may have long-term effects on obesity, also possibly affecting regional fat distribution. (7) According to the 'developmental origins of health and disease hypothesis', adverse conditions in early development, either *in-utero* or in the early postnatal years or both, may lead to metabolic changes that increase the risk of disease later in life. (7-9) Substantial literature has focused on the association between size at birth and body composition in later life. (10-12) Birthweight (BW) has been extensively used as a proxy for intrauterine growth and positive associations with adult BMI have been consistently reported. (10, 13)

A recent meta-analysis also reported that BW shows consistent positive associations with other markers of adult adiposity, including waist and hip circumferences. (14) Conversely, when adjustment is included for current BMI, the associations between BW and central adiposity usually become inverse, a phenomenon which has been attributed to positive effects of postnatal weight gain; (15) nevertheless, this interpretation is largely unconfirmed due to the lack

of postnatal growth data in most studies. (14) Furthermore, such studies invariably analysed waist circumference as a crude estimate of visceral fat quantity. (5, 14)

In addition to the positive effects of BW and postnatal weight gain on later adiposity, fetal growth restriction or growth trajectories in the first 2 years of life are related to irreversible damage, such as shorter adult height and decreased offspring birthweight; however, studies on the effect of rapid weight or height gain in the first 2 years of life on the risk of chronic disease are inconclusive. (16) A recent review of studies in high-income countries reported strong positive associations between rapid growth during infancy and early childhood and adult obesity. (10) Additionally, findings from five low- and middle-income countries suggest that weight trajectories in the first 2 years of life are more strongly associated with adult lean mass than with fat mass, while the weight gain between 2 and 4 years (mid-childhood) is associated with both fat and lean masses. (17)

Previous results from the 1982 (Pelotas) birth cohort have shown positive associations of waist circumference adjusted for hip circumference at age 23 years (considered as a proxy for visceral adipose tissue) with weight gain after 4 years in men and after 2 years in women. (18) Nevertheless, studies on the effect of rapid weight gain on abdominal fat depots measured through imaging methods are scarce and restricted to high-income settings. (19, 20)

Several factors are involved in the growth process and physiological development, and adverse conditions may potentially modify the child's growth trajectory. An unfavourable intrauterine environment can prevent the foetus from attaining its growth potential and result in adaptive problems. This process – so-called 'intrauterine growth restriction' (IUGR) (21) – has been associated with

perinatal and long-term increased health-related risk, and seems to be related to rapid postnatal growth and increased fat accumulation. (18, 22) In addition, postnatal undernutrition or excessive weight gain in the first years of life, arising from IUGR or not, may influence fat accumulation and constitute protective or risk factors for later adverse outcomes. (23, 24)

In the present study, we aimed to: (i) explore the associations of size at birth, linear growth, and relative weight gain throughout life with visceral and subcutaneous fat thicknesses in adults from a middle-income setting; and (ii) investigate whether intrauterine growth restriction (IUGR) and nutritional status at age 2 years modify the associations of weight gain in infancy and mid-childhood with abdominal fat depots.

Methods

Study design and participants

The 1982 Pelotas Birth Cohort Study has been previously described.(25-27) Briefly, it comprises 5,914 live births in 1982 to mothers living in the urban area of Pelotas, a city in Southern Brazil. The first follow-up in 1983 targeted only children born between January and April 1982; 1,457 children were examined (about 80% of the target sample). In 1984 and 1986, all urban households were visited, resulting in follow-up rates of 87% (n=4,934) and 84% (n=4,742), respectively. In 1997, 70 census tracts (27% of the total) were randomly selected and visited to locate 1,076 cohort members (72% of the target). In 2000, 2,250 males (78.9% of the target) were interviewed and had physical examinations at compulsory Army recruitment. In 2001, all households in the 70 census tracts selected in 1997 were

re-visited, locating 1,031 women (69% of target). In 2004-05, another household census was performed and 4,297 cohort members (77% of target) were interviewed and examined. Most recently, in 2012-13, 3,711 cohort members attended a research clinic follow-up (68.2% of target). In the early phases, verbal informed consent was obtained from the mothers, while in recent phases, written consent was obtained. Study protocols were approved by the Ethical Committee of the Federal University of Pelotas.(26)

Anthropometric data

Measurements were performed by trained anthropometrists following standard protocols. Infants were weighed to the nearest 10g using calibrated paediatric scales (Filizolla, Brazil). Children were weighed to the nearest 0.1kg using portable mechanical scales (CMS Weighing Equipment Ltd, London, UK). Adolescents and adults were weighed to the nearest 0.1 kg using calibrated electronic scales (TANITA BC-418 MA; Tanita, Tokyo, Japan).

Birth length was not recorded. Supine length and height was measured to the nearest 0.1cm in 1984 and 1986, respectively, using boards manufactured locally according to international specifications (AHRTAG; Healthlink Worldwide, London, UK). From 1997 onwards, standing height was measured to the nearest 0.1cm using full-length wall-mounted stadiometer (SECA 240; Seca, Birmingham, UK).

Birthweight and childhood measurements were converted to age and sex-specific Z-scores by comparison to the 2006/7 WHO growth standards.(28) Age and sex-specific internal Z-scores were calculated for weight and height at ages 18/19, 23 and 30 years, excluding pregnant or post-partum women. We combined

data from the 2000 (males) and 2001 (females) as follow-up at age 18/19 years. Intrauterine growth restriction (IUGR) was defined as birthweight for gestational age and sex below the 10th centile using the reference developed by Williams et al.(29) Stunting (height Z-score below -2) and overweight (BMI Z-score above +2) at age 2 years were defined by 2006 WHO criteria.(28)

Abdominal fat at age 30 years

Abdominal ultrasound was performed using a Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems Corp) ultrasound machine with a 3.5-MHz convex probe following validated protocols. Briefly, visceral fat thickness (VFT) was estimated by the distance between the peritoneum and the lumbar spine at the intersection between the xyphoid line and the waist circumference. Subcutaneous abdominal fat thickness (SAFT) was estimated at the same probe site by the distance between the posterior line of dermis to the outer bowel wall. Both distances were measured from static images taken at the end of a quiet expiration when applying minimal pressure. Women with known or probable pregnancy, or were up to three months post-partum were excluded from this assessment. The relative intra-observer technical error of measurement for the visceral thickness was 4.1% and 3.4% for subcutaneous fat thickness, whereas the relative inter-observer technical error of measurement was 3.1% for both measurements.

Other variables

Data on *a priori* potential confounders were collected.(26, 27) Family income in 1982 was calculated as the sum of the monthly incomes of all working persons living in the household, expressed in multiples of the minimum wage

(≤ 1 / $1.1-3$ / > 3). Gestational age was calculated by mother's recalled last menstrual period. For 522 study members, gestational age was missing or invalid; for 507 of these, multiple imputed values (5 imputations) were calculated using a regression model containing: maternal age, skin colour, height, smoking during pregnancy, offspring sex, and family income at birth (30). Maternal education was assessed as completed years of formal education, and was categorized into three groups (0-4/5-8/9+ years); maternal self-reported skin colour was categorised into two groups (white/non-white); maternal smoking during pregnancy was categorized into five groups (non-smokers/1-14 cigarettes during part of pregnancy/1-14 cigarettes during whole of pregnancy/15+ cigarettes during part of pregnancy/15+ cigarettes during whole of pregnancy). Maternal height was measured and pre-pregnancy weight was obtained from the antenatal care register or reported by the mother and used to calculate pre-pregnancy BMI. 341/727 missing or invalid values of pre-pregnancy BMI were multiply imputed using the same method as described for gestational age.(30)

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Stata version 13 (StataCorp, College Station, TX, USA) and all analyses were stratified by sex. VFT and SAFT were transformed to normal distributions using logarithmic and square root functions, respectively. Both variables were posteriorly standardized to allow direct comparisons of the regression coefficients for these outcomes.

Growth was analysed using the following two different approaches, calculated separately by sex, in subjects with complete information on

anthropometric indicators and ultrasound measures, and excluding women who were pregnant and post-partum in 2000, 2004-05 and 2012-13:

- *Changes in weight or length/height Z-scores* during different age periods were calculated by subtracting the earlier from the later Z-score. All variables were standardized in order to allow comparability between age periods.
- *Conditional relative weight (or length/height) gain* during different age periods was calculated by regressing the later Z-score for weight (or length/height) on all previous weight *and* height measures, and also on concurrent length/height (conditional relative length/height gain was not adjusted for concurrent weight).(11)

Multiple linear regression models were performed to test the associations with VFT or SAFT and Z-scores for birthweight and attained weight and height at age 1y/2y/4y/15y/18-19y/23y/30y (Table 2); changes in weight Z-score between 0-2y/2-4y/4-23y/23-30y and changes in height Z-score between 2-4y/4-23y (Table 3); conditional relative weight gain at ages 2y/4y/23y/30y and conditional relative height gain at ages 4 and 23y (Table 4). Additional analyses were carried out for shorter age ranges based on subsamples measured at ages 1, 15 and 18/19 years.

Beta (β) coefficients from these models indicate the standardised difference in VFT or SAFT per one SD in increase in the exposure. To aid interpretation, some coefficients were back-transformed using the inverse function and expressed in centimetres (cm). Baseline models for changes in weight or length/height Z-score were adjusted for weight or length/height Z-score at the beginning of the period.

Adjusted models further included the variables: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before the pregnancy, smoking in pregnancy, and gestational age.

Associations with, and potential modifying effects of, IUGR, stunting and overweight at age 2 years were tested. Beta (β) coefficients for the associations between weight gain and VFT or SAFT were calculated separately within those sub-groups, as well as the interaction p-value. These models were adjusted for all potential confounders as above.

Two men and 22 women had undergone abdominal plastic surgery, but when these individuals were excluded from the analyses the results remained unchanged (data not shown). Therefore, we present the results on the whole available sample.

Results

Valid data on VFT and SAFT at age 30y were collected on 1,724 men and 1,769 women. The main analyses were performed on 1,363 men and 1,300 women with anthropometric measurements at four follow-up visits (at ages 2/4/23/30y). This sample was similar to the original cohort (n=5,914) with regard to sex, maternal skin colour and education, and prevalence of IUGR and overweight at 2y; however, the selected sample had slightly higher family income at birth (p=0.004) and lower prevalence of low birthweight (p<0.001) (**Table 1S**).

Anthropometric measurements are summarised in **Table 1**. Men had higher median VFT than women (7.0 vs. 4.9cm; p<0.001), but lower SAFT (1.9 vs. 2.6cm;

$p < 0.001$); both differences persisted after adjustment for BMI at 30y (all $p < 0.001$; not shown).

Attained body size and adult abdominal fat

Birth weight showed no linear associations with VFT or SAFT (**Table 2**). VFT was positively associated with attained weight from age 4 onwards in men, and only from age 15 onwards in women. In contrast, inverse associations between VFT and attained height were found at most ages in women. Greater SAFT was associated with higher attained weight and height at all ages in men and women.

Changes weight or height and adult abdominal fat

VFT showed positive associations with weight gain from 2y onwards in men and women (**Table 3**); but weight gain up to 2y, or height gain up to 4y, was unrelated to VFT. In men, height gain between 4-15y was positively associated with VFT; conversely in women, height gain between 4-23y was inversely associated with VFT. SAFT showed positive associations with weight gain in all periods, with relatively stronger effects in adolescence and early adulthood. In men and women, height gain between 2-4y was positively associated with SAFT. Conversely in women only, height gain between 4-23y was inversely associated with SAFT. In order to explore further these associations, we used conditional gains to better isolate time points of trajectories of gain.

Conditional relative gains in weight or height

Conditional relative weight gain from age 2y onwards, but not conditional height, was positively associated with VFT (**Table 4**). SAFT showed positive associations with conditional relative weight gain in all periods, with relatively stronger effects in adolescence and early adulthood.

Additional analyses were carried out in the subsample with further measurements at ages 1y, 2y, 4y, 15y, 18/19y, 23y, and 30y. These 85 men and 90 women with complete additional measurements at ages 1, 15 and 18/19 years were fairly similar to the original cohort, but had higher family income ($p=0.001$), and lower prevalence of low birthweight ($p=0.02$) (**Table 2S**). Despite the substantially smaller sample size, VFT showed positive associations with conditional relative weight gain at ages 15y, 23y, and 30y in men, and at all ages between 15y to 30y in women (**Table 3S**). SAFT showed positive associations with conditional relative weight gain at 1y, 4y, 15y and 30y in both sexes.

IUGR and stunting or overweight at age 2 years

Women born IUGR had higher adult VFT than other women (mean difference: 0.7cm, 95%CI: 0.6 to 0.8; $p=0.01$), but no difference in SAFT ($p=0.33$). By contrast, men born IUGR had lower adult SAFT than other men (0.2cm, 95%CI: 0.1 to 0.3cm; $p<0.001$), but no difference in VFT ($p=0.35$). Regarding nutritional status at age 2 years, men and women who were stunted had lower adult SAFT than other individuals (mean difference in men: 0.3cm, 95%CI: 0.2 to 0.4cm; $p<0.001$; in women: 0.2cm, 0.1 to 0.3cm; $p=0.03$), while those who were overweight at age 2 years had higher SAFT (mean difference in men: 0.4cm, 0.2 to 0.6cm; $p<0.001$; in women: 0.5cm, 95%CI: 0.2 to 0.8cm; $p<0.001$) (**Table 4S**).

Interaction analyses were performed to test modifying effects of IUGR, stunting and overweight at 2y on the association between early conditional weight gain and adult VFT or SAFT. In fully adjusted models, three out of 16 interaction tests were significant at the 5% level (**Table 5**). Early conditional weight gain (between 0-2y) showed a stronger positive association with VFT in IUGR girls ($\beta=0.17$; $p=0.004$) than in non-IUGR girls ($\beta=0.01$; $p=0.70$; $p\text{-interaction}=0.02$). Furthermore, conditional weight gain (between 2-4y) showed stronger positive associations with SAFT in non-stunted men and women than in stunted individuals ($p\text{-interaction}$ in men=0.005, in women=0.02).

Discussion

The findings from this large, long-running, middle-income country birth cohort study suggest differences in the relative contributions of childhood weight gain and linear growth on the two abdominal fat compartments, VFT and SAFT, in adults. Higher relative conditional weight gain during most ages from infancy to adulthood was associated with greater VFT and SAFT, in both men and women. Moreover, the effects of weight gain early in life on abdominal fat appeared to be modified by IUGR (girls only) and stunting at age 2 years. In women, shorter attained height from infancy to adulthood was associated with higher VFT, whereas height gains were positively associated with SAFT.

Growth patterns throughout life have been associated with obesity risk in adulthood; the most consistent associations are with rapid growth during infancy and early childhood and with early BMI rebound. (10, 11) Nevertheless, few studies have investigated such growth patterns in relation to the abdominal fat

mass. One study of 233 appropriate-for-gestational-age children in the Fels Longitudinal Study with abdominal MRI data, reported positive associations between rapid weight gain from birth to 2 years with both visceral and subcutaneous abdominal fat mass in adulthood (mean age: 46.5 years). (20) A second study of 612 men in the Gothenburg Osteoporosis and Obesity Determinants (GOOD) study reported that increases in BMI Z-score during adolescence were associated with both visceral and subcutaneous abdominal fat mass at age 18-20 years; additionally, increases in BMI Z-score during late childhood were associated with subcutaneous abdominal fat mass. (19) However, those two earlier studies did not attempt to separate linear growth from rapid weight gains relative to growth in height.

Several statistical approaches have been described to identify growth trajectories or critical age periods related to later disease risk.(31) In our study, the conditional growth measures represent the acceleration or deceleration in growth from an individual's previous trajectory. Our results suggest that rapid weight gain (independent of changes in height) promotes the accumulation of both VAT and SAFT, in both sexes; no critical windows were obvious – associations were apparent with weight gain at all ages from 2 years onwards for VAT, and at all ages from birth onwards for SAFT. However, the β coefficients for these associations strengthened substantially with age, which is consistent with the progressive increase in adiposity that begins at the BMI rebound period (at 3-7 years). A one standard deviation increase in conditional relative weight gain from 2 to 4 years predicted a small increment (0.2 cm) in VFT in adulthood in both sexes; whereas the same increase in weight gain from 4 to 23 years predicted a more substantial increment (0.9 cm on average). We should point out that a one

standard deviation increase in conditional relative weight gain represents a large change in weight trajectory, and the estimated effect sizes on adult VFT are small given the wide range in this measurement (2 to 16 cm).

We found no association between BW and adult abdominal fat mass, a finding that is consistent with the few studies, all set in high-income countries, that used direct imaging methods (14, 20, 32, 33). However, when we considered BW as a categorical variable, IUGR in women was associated with higher adult VFT, and a positive association between infant weight gain (0-2y) and VFT was seen in IUGR but not in non-IUGR women. Nevertheless, we found no evidence of interaction between IUGR and later rapid weight gain (after 2 years of age) on VFT or SAFT. These findings may seem contrary to previous studies that suggested a protective effect of early rapid weight gain in the first two years of life (so-called early catch-up) against overall adiposity, in comparison with adverse effects of later rapid weight gain (at 2-4 years of age). (34) However, our current findings with these specific abdominal fat measures, in particular VFT, may have stronger relevance to metabolic disease risk (5). Furthermore, the accumulation of visceral and subcutaneous adipose tissues may involve different physiologic mechanisms, (35, 36) and in light of the substantial recent increase in the prevalence of obesity in our cohort (from 8.5% in 2004-5 to 23.6% in 2012-13), it may prove to be more beneficial to gain subcutaneous abdominal fat instead of visceral fat.

Previous studies have reported that linear growth retardation in early childhood is associated with short stature and less lean mass in adulthood; however, such studies have not specifically measured abdominal fat. (16, 37, 38) Our results suggest that stunting at 2 years may limit the accumulation of SAFT but not VFT in both sexes; an ongoing preference to accumulate VFT rather than SAFT

might be deleterious to metabolic health. In support of this idea, we observed that women with shorter height had more VFT, but unfortunately our lack of data on linear measurements at birth meant we were unable to distinguish between antenatal and early postnatal growth retardation.

We acknowledge other limitations of our study. Cohort members who attended the latest assessment tended to be wealthier and less likely to have had low birth weight; these differences can be partly attributed to survival bias, as deaths in early life were more common among the poor and low birth weight children (26) and the overall follow-up rate in 2012-13 was reasonably high (68.2%). Many participants had missing values for gestational age and maternal pre-gestational weight and, therefore, we used a multiple imputation approach. This derived a prevalence of IUGR similar to that in the original cohort (14.2% vs. 15.7%), although the prevalence was much higher in the imputed sample (22.3% vs. 14.2% in the original cohort) because individuals with low birth weight and missing gestational age tended to be categorised as full-term rather than preterm. Our main results are restricted to subjects with complete information on growth measurements at birth and at least five follow-up examinations. Further measurements at ages 1, 15 and 18/19 years were available in only small subsamples, and therefore we had limited ability to determine effects of specific age periods of growth, such as the BMI rebound and weight gain during adolescence. Finally, we relied on ultrasound measurements of VAT and SAFT as proxies for these abdominal fat masses; however previous studies assessing the validity of the same protocol reported strong correlations with MRI estimates of abdominal fat in a variety of settings and populations. (39-41) A strict quality control process was carried out and we could identify consistent sex differences in the distribution of

these abdominal fat compartments compared to previous reports using other imaging methods. (32, 42-44) We therefore consider that our study represents an advance on previous knowledge regarding the early determinants of abdominal obesity in our cohort, by assessing separately the visceral and subcutaneous abdominal fat compartments. Moreover, we applied complementary methods to analyse growth trajectories associated with these outcomes, including relative growth and weight gain, which allows assessment of age-specific conditional measures independent of all previous weight and height measures, takes into account the strong correlation between repeated measurements over time and avoids the 'reversal paradox'. (11, 45)

In conclusion, rapid weight gain throughout life, but particularly after the age of 2 years, was associated with greater adult abdominal fat. In addition to rapid weight gain, markers of growth restraint, IUGR and short stature, appeared to confer greater susceptibility to accumulating visceral fat in women and influences abdominal subcutaneous fat in both sexes. Our findings point to metabolically-adverse combinations of early growth restraint and rapid weight gain in populations in low- and middle-income countries.

Acknowledgments

The study is based on data from the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study, conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at the University of Pelotas. The last phase of the study was supported by the Wellcome Trust and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; Brazil - Edital Universal process 472379/2011-9). Earlier phases were funded by the International Development Research Centre (Canada), the WHO (Department of Child and Adolescent Health and Development and Human Reproduction Programme), the Overseas Development Administration (currently the Department for International Development, United Kingdom), the European Union, the United Nations Development Fund for Women, the National Program for Centres of Excellence (Programas de Apoio a Nucleos de Excelência/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul; Brazil), the Pastorate of the Child (Brazil), and the Ministry of Health (Brazil). GVAF was supported by CAPES - Brazilian Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (scholarship process BEX 5077/13-3).

We thank all volunteers who participated in the study; the field epidemiology team for assisting with data collection, especially Ízola Nunes and Márcia Blank; Caroline Bortolotto, Marina Valença, Nathalia Peter, and Nathália Silva for assisting with ultrasound data cleaning; and Janaína Santos for assisting with data management.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Swinburn, B.A., et al., *The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments*. Lancet, 2011. **378**(9793): p. 804-14.
2. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2211-9.
3. McGee, D.L. and C. Diverse Populations, *Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies*. Ann Epidemiol, 2005. **15**(2): p. 87-97.
4. Peeters, A., et al., *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. Ann Intern Med, 2003. **138**(1): p. 24-32.
5. Tchernof, A. and J.P. Despres, *Pathophysiology of human visceral obesity: an update*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 359-404.
6. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
7. Inadera, H., *Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals*. Environ Health Prev Med, 2013. **18**(3): p. 185-97.
8. Barker, D.J., *Developmental origins of adult health and disease*. J Epidemiol Community Health, 2004. **58**(2): p. 114-5.
9. Ben-Shlomo, Y. and D. Kuh, *A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives*. Int J Epidemiol, 2002. **31**(2): p. 285-93.
10. Brisbois, T.D., A.P. Farmer, and L.J. McCargar, *Early markers of adult obesity: a review*. Obes Rev, 2012. **13**(4): p. 347-67.

11. Adair, L.S., et al., *Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies*. Lancet, 2013. **382**(9891): p. 525-34.
12. Ong, K.K. and R.J. Loos, *Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions*. Acta Paediatr, 2006. **95**(8): p. 904-8.
13. Rogers, I. and E.-B.S. Group, *The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(7): p. 755-77.
14. Araujo de Franca, G.V., et al., *Size at birth and abdominal adiposity in adults: a systematic review and meta-analysis*. Obes Rev, 2014. **15**(2): p. 77-91.
15. Lucas, A., M.S. Fewtrell, and T.J. Cole, *Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited*. BMJ, 1999. **319**(7204): p. 245-9.
16. Victora, C.G., et al., *Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 340-57.
17. Kuzawa, C.W., et al., *Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries*. Am J Hum Biol, 2012. **24**(1): p. 5-13.
18. Gonzalez, D.A., A. Nazmi, and C.G. Victora, *Growth from birth to adulthood and abdominal obesity in a Brazilian birth cohort*. Int J Obes (Lond), 2010. **34**(1): p. 195-202.
19. Kindblom, J.M., et al., *BMI changes during childhood and adolescence as predictors of amount of adult subcutaneous and visceral adipose tissue in men: the GOOD Study*. Diabetes, 2009. **58**(4): p. 867-74.

20. Demerath, E.W., et al., *Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: the Fels Longitudinal Study*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(11): p. 2060-6.
21. Rosenberg, A., *The IUGR newborn*. Semin Perinatol, 2008. **32**(3): p. 219-24.
22. Briana, D.D. and A. Malamitsi-Puchner, *Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines*. Eur J Endocrinol, 2009. **160**(3): p. 337-47.
23. Dietz, W.H., *Critical periods in childhood for the development of obesity*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(5): p. 955-9.
24. Power, C. and T. Parsons, *Nutritional and other influences in childhood as predictors of adult obesity*. Proc Nutr Soc, 2000. **59**(2): p. 267-72.
25. Barros, F.C., C.G. Victora, and J.P. Vaughan, *The Pelotas (Brazil) birth cohort study 1982-1987: strategies for following up 6,000 children in a developing country*. Paediatr Perinat Epidemiol, 1990. **4**(2): p. 205-20.
26. Victora, C.G. and F.C. Barros, *Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study*. Int J Epidemiol, 2006. **35**(2): p. 237-42.
27. Victora, C.G., et al., *The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001*. Cad Saude Publica, 2003. **19**(5): p. 1241-56.
28. de Onis, M. and A.W. Onyango, *WHO child growth standards*. Lancet, 2008. **371**(9608): p. 204.
29. Williams, R.L., et al., *Fetal growth and perinatal viability in California*. Obstet Gynecol, 1982. **59**(5): p. 624-32.
30. Greenland, S. and W.D. Finkle, *A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses*. Am J Epidemiol, 1995. **142**(12): p. 1255-64.

31. Tu, Y.K., et al., *A critical evaluation of statistical approaches to examining the role of growth trajectories in the developmental origins of health and disease.* Int J Epidemiol, 2013. **42**(5): p. 1327-39.
32. Rolfe Ede, L., et al., *Association between birth weight and visceral fat in adults.* Am J Clin Nutr, 2010. **92**(2): p. 347-52.
33. McNeely, M.J., et al., *The association between birth weight and visceral fat in middle-age adults.* Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(4): p. 816-9.
34. Victora, C.G. and F.C. Barros, *Commentary: The catch-up dilemma--relevance of Leitch's 'low-high' pig to child growth in developing countries.* Int J Epidemiol, 2001. **30**(2): p. 217-20.
35. Cole, T.J., *Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity?* BMC Pediatr, 2004. **4**: p. 6.
36. Huang, T.T., et al., *Growth of visceral fat, subcutaneous abdominal fat, and total body fat in children.* Obes Res, 2001. **9**(5): p. 283-9.
37. Gigante, D.P., et al., *Undernutrition in early life and body composition of adolescent males from a birth cohort study.* Br J Nutr, 2007. **97**(5): p. 949-54.
38. Li, H., et al., *Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition.* Am J Clin Nutr, 2003. **77**(6): p. 1498-505.
39. De Lucia Rolfe, E., et al., *Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women.* Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(3): p. 625-31.
40. De Lucia Rolfe, E., et al., *Validation of ultrasound estimates of visceral fat in black South African adolescents.* Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(9): p. 1892-7.

41. Stolk, R.P., et al., *Validity and reproducibility of ultrasonography for the measurement of intra-abdominal adipose tissue*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(9): p. 1346-51.
42. Neeland, I.J., et al., *Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(9): p. E439-47.
43. Bidulescu, A., et al., *Gender differences in the association of visceral and subcutaneous adiposity with adiponectin in African Americans: the Jackson Heart Study*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**: p. 9.
44. Foster, M.C., et al., *Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(6): p. 1284-9.
45. Tu, Y.K., G.T. Ellison, and M.S. Gilthorpe, *Growth, current size and the role of the 'reversal paradox' in the foetal origins of adult disease: an illustration using vector geometry*. Epidemiol Perspect Innov, 2006. **3**: p. 9.

Table 1. Anthropometric measurements and indicators from birth to age 30 years in males (n=1,363) and females (n=1,300)

Measure/Age	Males			Females			p-value
	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	
Weight (kg)							
Birth	1363	3.30	0.52	1300	3.17	0.51	<0.001*
1y	356	9.73	1.20	376	9.13	1.24	<0.001*
2y	1363	11.38	1.58	1300	10.85	1.56	<0.001*
4y	1363	15.79	2.20	1300	15.30	2.34	<0.001**
15y	315	57.91	12.26	308	54.84	10.76	<0.001**
18/19y ^a	1279	67.84	12.72	539	58.09	12.95	<0.001*
23y ^b	1363	72.62	13.90	1300	60.52	12.35	<0.001**
30y	1363	82.61	17.03	1300	69.79	16.05	<0.001*
Height (cm)							
Birth							
1y	356	73.73	3.08	376	72.44	3.44	<0.001**
2y	1363	81.34	4.77	1300	80.26	4.86	<0.001*
4y	1363	98.02	5.03	1300	97.02	5.07	<0.001*
15y	315	166.44	7.82	308	159.44	6.60	<0.001**
18/19y ^a	1280	173.52	6.75	539	160.46	6.16	<0.001**
23y ^b	1363	173.84	6.83	1300	160.97	6.15	<0.001**
30y	1363	174.44	6.86	1300	161.43	6.11	<0.001**
Weight (Z-score)							
Birth	1363	-0.15	1.11	1300	-0.20	1.16	0.20*
1y	356	0.19	1.09	376	0.24	1.07	0.90*
2y	1363	0.09	1.08	1300	0.15	1.01	0.12**
4y	1363	0.06	1.03	1300	-0.04	1.03	0.005*
15y	315	0.01	0.97	308	0.00	1.03	0.82*
18/19y ^a	1279	0.04	1.00	539	0.00	1.04	0.68*
23y ^b	1363	0.05	1.00	1300	0.00	0.98	0.41*
30y	1363	0.02	1.01	1300	0.02	1.00	0.99*
Height (Z-score)							
Birth							
1y	356	-0.45	1.17	376	-0.24	1.17	0.01*
2y	1363	-0.72	1.22	1300	-0.60	1.17	0.004*
4y	1363	-0.60	1.11	1300	-0.67	1.09	0.27*
15y	315	0.06	0.97	308	0.00	1.02	0.34*
18/19y ^a	1280	0.02	1.00	539	0.01	0.99	0.92*
23y ^b	1363	0.02	0.99	1300	0.04	0.98	0.83*
30y	1363	0.00	1.00	1300	0.01	0.99	0.97*

*T-test

**Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test

^aExcluding 27 pregnant women in 2000.

^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Note: the weights and heights in childhood were transformed to Z-scores of weight/height for age and sex, using the 2006 WHO growth standards. Internal weight and height Z-scores were calculated using sex-specific distributions from the whole cohort for the ages 23 and 30 years excluding pregnant or post-partum women in the last two follow-ups from calculations to generate Z-scores.

Table 2. Associations between visceral or subcutaneous abdominal fat and attained weight and height Z-score in different ages from birth to 30 years. Stratified by sex.

Coefficients are from multiple linear regression and represent difference in the outcome per one standard deviation increase in the exposure.

Outcomes/ age	Weight (Z-score)										Height (Z-score)									
	Unadjusted					Adjusted*					Unadjusted					Adjusted*				
	N	β	95%CI	p		N	β	95%CI	p		N	β	95%CI	p		N	β	95%CI	p	
Visceral fat thickness (SD ln cm)																				
Males																				
Birth	1724	0.02	-0.01	0.06	0.19	1626	0.03	-0.01	0.07	0.14						416	0.01	-0.07	0.08	0.85
1y	437	0.07	0.00	0.14	0.05	416	0.07	-0.01	0.15	0.07	437	0.03	-0.03	0.10	0.34	416	0.01	-0.07	0.08	0.85
2y	1574	0.03	0.00	0.07	0.09	1484	0.03	-0.01	0.07	0.14	1574	0.01	-0.02	0.05	0.38	1484	0.02	-0.02	0.06	0.39
4y	1551	0.07	0.03	0.10	0.001	1458	0.07	0.02	0.11	0.003	1550	0.03	-0.01	0.07	0.11	1457	0.04	-0.01	0.08	0.10
15y	384	0.18	0.10	0.26	<0.001	364	0.18	0.09	0.28	<0.001	384	0.11	0.03	0.20	0.01	364	0.14	0.04	0.24	0.006
18/19y	1570	0.25	0.21	0.28	<0.001	1490	0.27	0.23	0.31	<0.001	1571	0.00	-0.04	0.04	0.99	1491	0.00	-0.05	0.05	0.97
23y	1587	0.34	0.30	0.38	<0.001	1508	0.38	0.34	0.42	<0.001	1588	0.00	-0.04	0.04	0.88	1509	0.00	-0.05	0.05	0.92
30y	1721	0.49	0.46	0.52	<0.001	1624	0.53	0.50	0.56	<0.001	1721	-0.01	-0.05	0.03	0.62	1624	-0.01	-0.06	0.04	0.66
Females																				
Birth	1768	-0.02	-0.05	0.02	0.38	1612	-0.03	-0.07	0.02	0.22						450	-0.08	-0.17	0.01	0.07
1y	499	-0.07	-0.15	0.01	0.07	451	-0.05	-0.14	0.04	0.26	499	-0.11	-0.18	-0.03	0.005	450	-0.08	-0.17	0.01	0.07
2y	1628	-0.03	-0.07	0.02	0.20	1485	0.00	-0.05	0.05	0.94	1629	-0.07	-0.11	-0.03	0.001	1485	-0.05	-0.09	0.00	0.04
4y	1583	0.00	-0.04	0.04	0.97	1447	0.02	-0.03	0.07	0.38	1583	-0.05	-0.09	-0.01	0.01	1447	-0.02	-0.07	0.03	0.38
15y	384	0.20	0.12	0.29	<0.001	351	0.20	0.10	0.30	<0.001	384	-0.05	-0.15	0.04	0.24	351	-0.03	-0.14	0.09	0.64
18/19ya	686	0.20	0.14	0.27	<0.001	623	0.20	0.12	0.27	<0.001	686	-0.07	-0.14	0.00	0.06	623	-0.09	-0.18	-0.01	0.04
23yb	1502	0.36	0.32	0.41	<0.001	1387	0.38	0.34	0.43	<0.001	1610	-0.07	-0.11	-0.02	0.004	1486	-0.06	-0.12	0.00	0.04
30y	1765	0.52	0.48	0.56	<0.001	1609	0.55	0.51	0.59	<0.001	1765	-0.07	-0.12	-0.03	0.001	1609	-0.07	-0.13	-0.02	0.007
Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)																				
Males																				
Birth	1724	0.06	0.02	0.10	0.002	1626	0.02	-0.02	0.07	0.30						416	0.03	-0.06	0.11	0.51
1y	437	0.15	0.07	0.23	<0.001	416	0.10	0.02	0.18	0.02	437	0.11	0.04	0.19	0.004	416	0.03	-0.06	0.11	0.51
2y	1574	0.20	0.16	0.25	<0.001	1484	0.15	0.11	0.20	<0.001	1574	0.16	0.12	0.20	<0.001	1484	0.12	0.07	0.16	<0.001
4y	1551	0.31	0.27	0.35	<0.001	1458	0.27	0.22	0.32	<0.001	1550	0.22	0.18	0.26	<0.001	1457	0.18	0.13	0.23	<0.001
15y	384	0.47	0.40	0.55	<0.001	364	0.45	0.37	0.54	<0.001	384	0.21	0.12	0.30	<0.001	364	0.15	0.06	0.25	0.002
18/19y	1570	0.53	0.49	0.57	<0.001	1490	0.53	0.48	0.57	<0.001	1571	0.16	0.11	0.21	<0.001	1491	0.13	0.07	0.18	<0.001
23y	1587	0.59	0.55	0.63	<0.001	1508	0.59	0.55	0.63	<0.001	1588	0.16	0.11	0.21	<0.001	1509	0.11	0.06	0.17	<0.001
30y	1721	0.69	0.66	0.72	<0.001	1624	0.69	0.66	0.73	<0.001	1721	0.15	0.10	0.19	<0.001	1624	0.11	0.05	0.16	<0.001
Females																				
Birth	1768	0.04	0.00	0.08	0.07	1612	0.01	-0.04	0.05	0.79						451	0.04	-0.04	0.13	0.33
1y	499	0.12	0.04	0.20	0.003	451	0.09	0.00	0.18	0.05	499	0.06	-0.01	0.14	0.10	451	0.04	-0.04	0.13	0.33
2y	1628	0.15	0.10	0.20	<0.001	1485	0.16	0.10	0.21	<0.001	1629	0.06	0.02	0.10	0.003	1485	0.06	0.01	0.10	0.02
4y	1583	0.23	0.18	0.27	<0.001	1447	0.24	0.19	0.29	<0.001	1583	0.09	0.05	0.14	<0.001	1447	0.11	0.05	0.16	<0.001
15y	384	0.58	0.50	0.66	<0.001	351	0.58	0.49	0.66	<0.001	384	0.16	0.06	0.25	0.002	351	0.16	0.04	0.28	0.008
18/19ya	686	0.48	0.42	0.54	<0.001	623	0.47	0.40	0.54	<0.001	686	0.10	0.03	0.17	0.01	623	0.08	-0.01	0.17	0.09
23yb	1502	0.62	0.58	0.65	<0.001	1387	0.63	0.59	0.68	<0.001	1610	0.04	-0.01	0.09	0.12	1486	0.02	-0.04	0.08	0.52
30y	1765	0.75	0.72	0.78	<0.001	1609	0.76	0.73	0.79	<0.001	1765	0.02	-0.03	0.07	0.39	1609	-0.01	-0.06	0.05	0.77

*Adjusted for confounders measured at the time of birth: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before the pregnancy (imputed), smoking in pregnancy, and gestational age (imputed). ^aExcluding 27 pregnant women in 2000. ^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 3. Coefficients from multiple linear regression for ultrasound measurements of abdominal fat according to one unit standard deviation increase in weight and height Z-score changes in different periods from birth to 30 years. Stratified by sex.

Sex/Period	Weight Z-score changes										Height Z-score changes									
	Model 1					Model 2					Model 1					Model 2				
	N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value	
Visceral fat thickness (SD ln cm)																				
Males																				
0 to 2	1363	0.03	-0.01	0.07	0.18	1333	0.03	-0.02	0.07	0.27										
0 to 1	437	0.08	0.00	0.16	0.06	416	0.08	0.00	0.17	0.06										
1 to 2	408	-0.02	-0.16	0.12	0.74	389	-0.02	-0.17	0.13	0.77	408	0.07	-0.05	0.18	0.25	389	0.06	-0.06	0.18	0.33
2 to 4	1469	0.11	0.03	0.18	0.004	1383	0.11	0.03	0.18	0.01	1468	0.04	-0.02	0.11	0.21	1382	0.06	-0.02	0.13	0.13
4 to 23	1363	0.43	0.39	0.48	<0.001	1333	0.45	0.40	0.49	<0.001	1363	-0.05	-0.11	0.02	0.15	1333	-0.05	-0.11	0.02	0.17
4 to 15	361	0.25	0.14	0.35	<0.001	341	0.23	0.12	0.34	<0.001	361	0.20	0.08	0.32	0.001	341	0.20	0.07	0.33	0.003
15 to 18/19	377	0.26	0.12	0.40	<0.001	357	0.27	0.12	0.42	<0.001	377	-0.09	-0.21	0.03	0.15	357	-0.07	-0.20	0.07	0.35
18/19 to 23	1473	0.53	0.46	0.61	<0.001	1403	0.55	0.47	0.63	<0.001	1475	-0.06	-0.24	0.12	0.49	1405	-0.06	-0.24	0.12	0.52
23 to 30	1584	0.80	0.73	0.86	<0.001	1506	0.79	0.73	0.85	<0.001										
Females^{a,b}																				
0 to 2	1300	-0.04	-0.10	0.01	0.12	1276	-0.01	-0.07	0.05	0.78										
0 to 1	498	-0.04	-0.13	0.05	0.43	450	0.01	-0.09	0.11	0.90										
1 to 2	471	0.02	-0.15	0.19	0.83	426	-0.02	-0.21	0.17	0.82	471	-0.09	-0.21	0.03	0.15	426	-0.08	-0.21	0.05	0.24
2 to 4	1506	0.11	0.03	0.18	0.01	1377	0.10	0.02	0.18	0.02	1507	0.03	-0.04	0.11	0.35	1377	0.05	-0.03	0.12	0.22
4 to 23	1300	0.46	0.41	0.51	<0.001	1276	0.44	0.38	0.49	<0.001	1300	-0.06	-0.13	0.01	0.09	1276	-0.09	-0.16	-0.01	0.02
4 to 15	360	0.30	0.20	0.41	<0.001	330	0.28	0.16	0.39	<0.001	359	0.04	-0.09	0.17	0.56	329	0.02	-0.13	0.16	0.83
15 to 18/19	374	0.14	0.02	0.26	0.03	344	0.12	0.00	0.24	0.06	374	-0.16	-0.39	0.07	0.17	344	-0.24	-0.50	0.02	0.07
18/19 to 23	610	0.41	0.31	0.51	<0.001	558	0.40	0.30	0.50	<0.001	659	-0.05	-0.29	0.20	0.71	606	0.06	-0.20	0.31	0.66
23 to 30	1499	0.83	0.76	0.90	<0.001	1384	0.85	0.77	0.92	<0.001										
Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)																				
Males																				
0 to 2	1363	0.21	0.16	0.26	<0.001	1333	0.17	0.12	0.22	<0.001										
0 to 1	437	0.15	0.06	0.24	0.001	416	0.11	0.02	0.20	0.02										
1 to 2	408	0.27	0.11	0.42	0.001	389	0.21	0.06	0.37	0.01	408	0.25	0.13	0.37	<0.001	389	0.23	0.10	0.36	<0.001
2 to 4	1469	0.42	0.34	0.50	<0.001	1383	0.40	0.32	0.48	<0.001	1468	0.20	0.12	0.28	<0.001	1382	0.18	0.10	0.26	<0.001
4 to 23	1363	0.60	0.55	0.64	<0.001	1333	0.59	0.54	0.64	<0.001	1363	0.00	-0.07	0.07	0.92	1333	0.00	-0.08	0.07	0.91
4 to 15	361	0.48	0.39	0.58	<0.001	341	0.46	0.36	0.56	<0.001	361	0.12	-0.01	0.25	0.06	341	0.09	-0.05	0.22	0.21
15 to 18/19	377	0.34	0.21	0.47	<0.001	357	0.35	0.22	0.49	<0.001	377	0.03	-0.10	0.15	0.68	357	0.03	-0.11	0.17	0.68
18/19 to 23	1473	0.53	0.45	0.61	<0.001	1403	0.53	0.45	0.61	<0.001	1475	0.00	-0.21	0.21	0.98	1405	-0.01	-0.22	0.20	0.93
23 to 30	1584	0.75	0.68	0.81	<0.001	1506	0.76	0.69	0.82	<0.001										
Females^{a,b}																				
0 to 2	1300	0.16	0.10	0.21	<0.001	1276	0.17	0.11	0.23	<0.001										
0 to 1	498	0.15	0.06	0.24	0.001	450	0.13	0.03	0.22	0.01										
1 to 2	471	0.34	0.17	0.52	<0.001	426	0.25	0.06	0.44	0.01	471	0.07	-0.06	0.19	0.31	426	-0.01	-0.14	0.12	0.91
2 to 4	1506	0.36	0.28	0.44	<0.001	1377	0.33	0.25	0.42	<0.001	1507	0.13	0.06	0.21	0.001	1377	0.14	0.06	0.22	<0.001
4 to 23	1300	0.65	0.60	0.69	<0.001	1276	0.64	0.59	0.69	<0.001	1300	-0.09	-0.17	-0.02	0.02	1276	-0.11	-0.19	-0.03	0.01
4 to 15	360	0.64	0.54	0.73	<0.001	330	0.62	0.52	0.73	<0.001	359	0.12	-0.02	0.26	0.10	329	0.06	-0.09	0.22	0.43
15 to 18/19	374	0.16	0.05	0.26	0.004	344	0.16	0.05	0.27	0.004	374	-0.31	-0.56	-0.06	0.01	344	-0.26	-0.53	0.01	0.06
18/19 to 23	610	0.59	0.50	0.68	<0.001	558	0.62	0.52	0.71	<0.001	659	0.06	-0.20	0.33	0.65	606	0.14	-0.14	0.41	0.33
23 to 30	1499	0.87	0.81	0.93	<0.001	1384	0.86	0.79	0.92	<0.001										

Model 1 - Adjusted for height z-score at the beginning of the period. Model 2 - Adjusted as model 1 + confounders measured at the time of birth: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before the pregnancy (imputed), smoking in pregnancy, and gestational age (imputed). ^aExcluding 27 pregnant women in 2000. ^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 4. Coefficients from multiple linear regression for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses at age 30 years according to one unit s.d. increase in conditional relative weight gain or conditional height from birth to 30 years

Sex/Age	Conditional relative weight gain								Conditional height							
	Unadjusted				Adjusted**				Unadjusted				Adjusted**			
	β	95%CI	p-value		β	95%CI	p-value		β	95%CI	p-value		β	95%CI	p-value	
<i>Visceral fat thickness (SD ln cm)</i>																
Males	(N = 1,363)				(N = 1,333)				(N = 1,363)				(N = 1,333)			
Birth*	0.03	-0.01	0.06	0.19	0.02	-0.03	0.06	0.43								
2y	0.03	-0.02	0.07	0.21	0.02	-0.02	0.07	0.31								
4y	0.07	0.03	0.12	0.002	0.07	0.02	0.11	0.005	0.02	-0.03	0.06	0.49	0.02	-0.03	0.06	0.41
23y	0.37	0.34	0.41	<0.001	0.38	0.34	0.42	<0.001	-0.03	-0.07	0.01	0.19	-0.03	-0.08	0.01	0.18
30y	0.41	0.38	0.45	<0.001	0.41	0.37	0.45	<0.001								
Females^{a,b}	(N = 1,300)				(N = 1,276)				(N = 1,300)				(N = 1,276)			
Birth*	-0.02	-0.06	0.02	0.36	-0.03	-0.07	0.02	0.26								
2y	0.03	-0.02	0.08	0.20	0.04	-0.01	0.08	0.16								
4y	0.08	0.03	0.14	0.001	0.07	0.02	0.12	0.01	0.02	-0.03	0.07	0.47	0.04	-0.01	0.08	0.15
23y	0.41	0.37	0.46	<0.001	0.39	0.35	0.44	<0.001	-0.02	-0.07	0.03	0.35	-0.04	-0.09	0.01	0.14
30y	0.43	0.38	0.48	<0.001	0.42	0.37	0.47	<0.001								
<i>Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)</i>																
Males	(N = 1,363)				(N = 1,333)				(N = 1,363)				(N = 1,333)			
Birth*	0.07	0.02	0.11	0.003	0.01	-0.04	0.06	0.63								
2y	0.12	0.07	0.17	<0.001	0.10	0.05	0.15	<0.001								
4y	0.22	0.17	0.27	<0.001	0.22	0.16	0.27	<0.001	0.10	0.05	0.15	<0.001	0.06	0.01	0.11	0.01
23y	0.50	0.46	0.54	<0.001	0.48	0.44	0.52	<0.001	0.01	-0.04	0.06	0.61	0.00	-0.05	0.05	0.94
30y	0.38	0.33	0.43	<0.001	0.38	0.34	0.43	<0.001								
Females^{a,b}	(N = 1,300)				(N = 1,276)				(N = 1,300)				(N = 1,276)			
Birth*	0.03	-0.01	0.08	0.17	0.00	-0.05	0.05	0.99								
2y	0.15	0.10	0.20	<0.001	0.14	0.09	0.19	<0.001								
4y	0.24	0.19	0.29	<0.001	0.23	0.17	0.28	<0.001	0.03	-0.02	0.08	0.25	0.03	-0.03	0.08	0.34
23y	0.58	0.54	0.63	<0.001	0.57	0.53	0.62	<0.001	-0.02	-0.08	0.03	0.40	-0.04	-0.10	0.01	0.14
30y	0.44	0.39	0.49	<0.001	0.43	0.38	0.48	<0.001								

*Using WAZ at birth according to the WHO growth curves.

**Adjusted for confounders measured at the time of birth: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before the pregnancy (imputed), smoking in pregnancy, and gestational age (imputed).

^aExcluding 27 pregnant women in 2000.

^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 5. Coefficients from multiple linear regression relating ultrasound measurements of abdominal fat at age 30 years to conditional weight scores from birth to 4 years stratified by sex, intrauterine growth restriction, and stunting and overweight at 2 years

Conditional relative weight gain	Visceral fat thickness (SD ln cm)								Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)									
	β	95%CI	p-value		β	95%CI	p-value	Interaction p-value	β	95%CI	p-value		β	95%CI	p-value		Interaction p-value	
Intrauterine growth restriction																		
	Non-IUGR				IUGR					Non-IUGR				IUGR				
2 years																		
Males	0.02	-0.03	0.07	0.54	0.07	-0.03	0.16	0.16	0.53	0.08	0.02	0.14	0.007	0.20	0.08	0.31	0.001	0.10
Females	0.01	-0.04	0.06	0.70	0.17	0.05	0.29	0.004	0.02	0.15	0.10	0.21	<0.001	0.05	-0.09	0.19	0.47	0.19
4 years																		
Males	0.07	0.02	0.13	0.004	0.01	-0.10	0.12	0.84	0.29	0.22	0.16	0.28	<0.001	0.20	0.06	0.33	0.005	0.62
Females	0.06	0.00	0.12	0.04	0.15	0.04	0.26	0.01	0.22	0.23	0.17	0.28	<0.001	0.23	0.11	0.36	<0.001	0.76
Stunting at 2y																		
	Non-stunted at 2y				Stunted at 2y					Non-stunted at 2y				Stunted at 2y				
4 years																		
Males	0.07	0.02	0.12	0.01	0.04	-0.07	0.15	0.47	0.47	0.25	0.20	0.31	<0.001	0.08	-0.05	0.20	0.22	0.005
Females	0.09	0.03	0.14	0.001	0.00	-0.15	0.14	0.95	0.16	0.25	0.20	0.31	<0.001	0.07	-0.07	0.22	0.32	0.02
Overweight at 2y																		
	Non-overweight at 2y				Overweight at 2y					Non-overweight at 2y				Overweight at 2y				
4 years																		
Males	0.07	0.02	0.12	0.01	0.07	-0.07	0.22	0.33	0.64	0.21	0.16	0.27	<0.001	0.23	0.07	0.39	0.005	0.97
Females	0.08	0.02	0.13	0.004	0.08	-0.07	0.22	0.29	0.60	0.22	0.16	0.28	<0.001	0.23	0.09	0.37	0.002	0.80

All analyses also adjusted for confounders measured at the time of birth: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before pregnancy (imputed), and smoking in pregnancy. Stunting and overweight in 1984 are also adjusted for birthweight and gestational age (imputed).

SUPPLEMENTARY INFORMATION

Table 1S. Comparison of demographic and socioeconomic characteristic at birth and at 2y between the original cohort and the selected sample*

Variables	Original cohort		Selected sample ^{a,b}		p-value**
	N	%	N	%	
Sex					
Male	3,037	51.4	1,363	51.2	0.89
Female	2,876	48.6	1,300	48.8	
Maternal skin colour					
White	4,851	82.1	2,187	82.1	0.98
Black/mixed	1,060	17.9	476	17.9	
Family income at birth (minimum wages)					
≤ 1	1,288	21.9	499	18.8	0.004
1.1 - 3	2,789	47.4	1,328	50.1	
>3	1,808	30.7	825	31.1	
Maternal education (years)					
0-4	1,960	33.2	847	31.9	0.31
5-8	2,454	41.5	1,150	43.3	
9+	1,493	25.3	662	24.9	
Birthweight (g)					
<2500	534	9.0	181	6.8	<0.001
≥2500	5,375	91.0	2,482	93.2	
IUGR					
No	3,977	85.2	2,231	84.2	0.29
Yes	692	14.8	417	15.8	
Stunting at 2y (HAZ<-2SD)					
No	4,243	86.0	2,328	87.4	0.09
Yes	690	14.0	335	12.6	
Overweight at 2y (BAZ>+2SD)					
No	4,511	91.5	2,432	91.3	0.78
Yes	419	8.5	231	8.7	
Overall	5,914	-	2,663	45.1	

Abbreviation: IUGR, intrauterine growth restriction.

*Participants with information on anthropometric variables at 0/2/4/23/30y and ultrasound measurements in 2012-13.

** Fisher's exact test

^aExcluding 27 pregnant women in 2000.

^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 2S. Comparison of demographic and socioeconomic characteristic at birth and at 2y between the original cohort and the sample with complete information for all follow-ups*

Variables	Original cohort		Selected sample*		p-value**
	N	%	N	%	
Sex					
Male	3,037	51.4	85	48.6	0.49
Female	2,876	48.6	90	51.4	
Maternal skin colour					
White	4,851	82.1	149	85.1	0.32
Black/mixed	1,060	17.9	26	14.9	
Family income at birth (minimum wages)					
≤ 1	1,288	21.9	17	9.8	0.001
1.1 - 3	2,789	47.4	98	56.3	
>3	1,808	30.7	59	33.9	
Maternal education (years)					
0-4	1,960	33.2	50	28.6	0.25
5-8	2,454	41.5	72	41.1	
9+	1,493	25.3	53	30.3	
Birthweight (g)					
<2500	534	9.0	7	4.0	0.02
≥2500	5,375	91.0	168	96.0	
IUGR					
No	3,977	85.2	150	89.8	0.12
Yes	692	14.8	17	10.2	
Stunting at 2y (HAZ<-2SD)					
No	4,243	86.0	153	87.4	0.66
Yes	690	14.0	22	12.6	
Overweight at 2y (BAZ>+2SD)					
No	4,511	91.5	165	94.3	0.21
Yes	419	8.5	10	5.7	
Overall	5,914	-	175	-	

Abbreviation: IUGR, intrauterine growth restriction.

*Participants with information on anthropometric variables at 0/1/2/4/15/18-19/23-24/30 y and ultrasound measurements in 2012-13.

** Fisher's exact test

^aExcluding 27 pregnant women in 2000.

^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 3S. Coefficients from multiple linear regression for visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses at age 30 years according to one unit s.d. increase in conditional relative weight gain and conditional height from birth to 30 years in males and females

Sex/Period	Conditional relative weight gain										Conditional height									
	Unadjusted					Adjusted**					Unadjusted				Adjusted**					
	N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value		N	β	95%CI	p-value	
<i>Visceral fat thickness (SD ln cm)</i>																				
Males																				
Birth*	1724	0.02	-0.01	0.06	0.19	1626	0.03	-0.01	0.07	0.14										
1y	437	0.07	0.00	0.15	0.06	416	0.08	0.00	0.16	0.06										
2y	408	-0.03	-0.11	0.05	0.41	389	-0.02	-0.11	0.06	0.58	408	0.03	-0.04	0.11	0.39	389	0.03	-0.06	0.11	0.54
4y	382	0.04	-0.04	0.13	0.29	364	0.04	-0.05	0.13	0.36	382	0.02	-0.06	0.11	0.57	364	0.02	-0.06	0.11	0.64
15y	92	0.23	0.09	0.38	0.002	87	0.22	0.05	0.38	0.01	92	0.07	-0.09	0.22	0.41	87	0.02	-0.15	0.20	0.78
18/19y	91	0.03	-0.13	0.19	0.71	86	0.00	-0.17	0.17	1.00	91	-0.05	-0.21	0.11	0.53	86	-0.11	-0.28	0.07	0.24
23y	85	0.20	0.05	0.36	0.01	81	0.18	0.01	0.35	0.04	85	0.00	-0.17	0.16	0.98	81	0.04	-0.14	0.21	0.69
30y	85	0.40	0.26	0.54	<0.001	81	0.40	0.26	0.54	<0.001										
Females^{a,b}																				
Birth*	1768	-0.02	-0.05	0.02	0.38	1612	-0.03	-0.07	0.02	0.22										
1y	498	-0.03	-0.12	0.05	0.43	450	0.01	-0.09	0.10	0.85										
2y	470	0.07	-0.01	0.16	0.10	425	0.04	-0.05	0.14	0.35	470	-0.08	-0.17	0.01	0.08	425	-0.07	-0.16	0.03	0.15
4y	447	0.10	0.01	0.19	0.03	407	0.07	-0.03	0.17	0.15	447	0.05	-0.04	0.14	0.26	407	0.06	-0.04	0.15	0.23
15y	110	0.26	0.09	0.42	0.003	97	0.26	0.07	0.45	0.01	110	0.00	-0.18	0.17	0.96	97	-0.05	-0.24	0.15	0.64
18/19y	103	0.30	0.13	0.47	<0.001	93	0.31	0.11	0.50	0.002	103	0.00	-0.18	0.18	0.98	93	-0.12	-0.34	0.10	0.30
23y	91	0.16	-0.03	0.35	0.11	83	0.22	0.01	0.43	0.04	97	-0.14	-0.33	0.04	0.13	89	-0.15	-0.34	0.05	0.15
30y	90	0.40	0.22	0.57	<0.001	82	0.42	0.23	0.62	<0.001										
<i>Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)</i>																				
Males																				
Birth*	1724	0.06	0.02	0.10	<0.001	1626	0.02	-0.02	0.07	0.30										
1y	437	0.15	0.06	0.24	0.001	416	0.11	0.02	0.20	0.02										
2y	408	0.08	-0.01	0.17	0.07	389	0.06	-0.03	0.15	0.18	408	0.16	0.07	0.25	<0.001	389	0.14	0.05	0.23	0.002
4y	382	0.26	0.17	0.35	<0.001	364	0.22	0.13	0.31	<0.001	382	0.11	0.01	0.20	0.02	364	0.11	0.02	0.20	0.02
15y	92	0.35	0.16	0.53	<0.001	87	0.35	0.14	0.55	0.001	92	0.05	-0.14	0.25	0.59	87	0.00	-0.23	0.23	0.99
18/19y	91	0.10	-0.10	0.29	0.33	86	0.08	-0.13	0.29	0.45	91	0.02	-0.18	0.21	0.87	86	-0.03	-0.26	0.19	0.77
23y	85	0.29	0.10	0.48	0.003	81	0.30	0.09	0.50	0.006	85	0.00	-0.20	0.21	0.96	81	0.00	-0.22	0.22	1.00
30y	85	0.33	0.15	0.52	<0.001	81	0.36	0.17	0.55	<0.001										
Females^{a,b}																				
Birth*	1768	0.04	0.00	0.08	0.07	1612	0.01	-0.04	0.05	0.79										
1y	498	0.14	0.06	0.23	0.001	450	0.12	0.03	0.21	0.01										
2y	470	0.20	0.11	0.29	<0.001	425	0.15	0.06	0.24	0.002	470	0.02	-0.07	0.11	0.65	425	-0.03	-0.12	0.06	0.54
4y	447	0.25	0.16	0.34	<0.001	407	0.19	0.09	0.28	<0.001	447	0.09	0.00	0.19	0.05	407	0.05	-0.04	0.15	0.27
15y	110	0.51	0.35	0.68	<0.001	97	0.46	0.27	0.65	<0.001	110	0.01	-0.19	0.20	0.95	97	-0.05	-0.26	0.16	0.64
18/19y	103	0.21	0.01	0.40	0.04	93	0.15	-0.06	0.36	0.17	103	-0.02	-0.22	0.19	0.88	93	-0.20	-0.43	0.03	0.09
23y	91	0.22	0.02	0.43	0.04	83	0.17	-0.04	0.39	0.12	97	0.09	-0.12	0.29	0.41	89	0.04	-0.17	0.25	0.73
30y	90	0.39	0.19	0.58	<0.001	82	0.46	0.27	0.66	<0.001										

*Using WAZ at birth according to the WHO growth curves. **Adjusted for confounders measured at the time of birth: family income at birth, maternal education, maternal skin colour, maternal height, maternal BMI before the pregnancy (imputed), smoking in pregnancy, and gestational age (imputed). ^aExcluding 27 pregnant women in 2000. ^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

Table 4S. Means and standard deviations (s.d.) of visceral and subcutaneous abdominal fat thickness according to intrauterine growth restriction and nutritional status at age 2 years.

Variables	N	Visceral fat thickness (SD ln cm)			Subcutaneous abdominal fat thickness (SD sqrt cm)		
		Mean	s.d.	p-value	Mean	s.d.	p-value
Males							
IUGR							
Not IUGR	1144	0.51	0.82	0.35	-0.25	0.95	<0.001
IUGR	212	0.45	0.73		-0.51	0.90	
Stunting at 2y							
No	1169	0.50	0.81	0.85	-0.23	0.94	<0.001
Yes	194	0.49	0.80		-0.63	0.90	
Overweight at 2y							
No	1235	0.49	0.80	0.11	-0.33	0.93	<0.001
Yes	128	0.61	0.84		0.08	0.95	
Females ^{a,b}							
IUGR							
Not IUGR	1086	-0.55	0.93	0.01	0.29	0.97	0.33
IUGR	206	-0.37	0.82		0.36	0.98	
Stunting at 2y							
No	1159	-0.53	0.91	0.25	0.32	0.97	0.03
Yes	141	-0.44	0.95		0.14	0.95	
Overweight at 2y							
No	1197	-0.53	0.91	0.43	0.27	0.96	<0.001
Yes	103	-0.45	0.97		0.69	0.99	

Abbreviation: IUGR, intrauterine growth restriction.

^aExcluding 27 pregnant women in 2000.

^bExcluding 20 pregnant and 8 post-partum women in 2004–2005.

COMUNICADO À IMPRENSA

Ancestralidade, nível socioeconômico e crescimento nos primeiros anos de vida influenciam a gordura abdominal na idade adulta

Você já deve ter ouvido falar que estar acima do peso faz mal à saúde. São consideradas obesas as pessoas que têm um excesso de gordura no corpo, tradicionalmente classificada a partir do índice de massa corporal. Estudos recentes mostram que não só a obesidade prejudica a saúde. Pessoas com uma cintura aumentada (mais 80 cm para as mulheres e mais de 94 cm para os homens) também apresentam maior risco de ter doenças do coração e diabetes.

A cintura aumentada é devida basicamente ao acúmulo de gordura. Esta gordura acumulada pode ser dividida em duas partes: a gordura subcutânea é aquela que se localiza logo abaixo da pele, enquanto a gordura visceral encontra-se dentro do abdômen. Para medir essa gordura visceral são necessários métodos modernos, como o ultrassom, que permitem visualizar o interior do abdômen.

Uma pesquisa realizada pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel avaliou a gordura abdominal utilizando o ultrassom em 3.493 participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, um estudo que acompanha pessoas nascidas em Pelotas e que completaram 30 anos em 2012. O estudo foi realizado pelo doutorando em Epidemiologia, Giovanny França, sob orientação do Dr. Cesar Victora. A pesquisa contou, ainda, com a participação de professores de duas instituições inglesas: a Universidade de Cambridge e a *University College London*.

O estudo mostrou que homens tinham maior quantidade de gordura visceral (aquela ao redor dos órgãos) e que as mulheres tinham mais gordura

subcutânea (que fica logo abaixo da pele). Observou-se que alguns participantes apresentavam uma espessura bastante aumentada de gordura visceral, chegando a 16 cm entre os homens.

O estudo avaliou a relação entre a gordura abdominal e duas características: a ancestralidade e o nível socioeconômico. O Brasil tem uma população bastante misturada e a cor da pele, na maioria das vezes, não é suficiente para dizer sobre a ancestralidade dos indivíduos. Por isso, a pesquisa se valeu de outro recurso: a genética. Os genes contêm a informação hereditária (que passa dos pais para os filhos) de cada indivíduo, que está codificada em seu DNA. A partir da coleta de sangue, foi possível estimar a origem de cada indivíduo, identificando a proporção de genes que eram característicos de três populações específicas: africana, europeia e americanos nativos (índios). A pesquisa mostrou que aqueles participantes com ancestralidade predominantemente africana tiveram menor quantidade de gordura visceral e subcutânea, particularmente entre os homens. Além disso, aqueles com nível de escolaridade mais elevado tinham menos gordura visceral em ambos os sexos.

Outro foco do trabalho foi a relação entre a gordura abdominal na idade adulta e o crescimento dentro do útero e nos primeiros anos de vida. O estudo mostrou que crianças que não cresceram adequadamente durante a gravidez, e também aquelas que ganharam muito peso após a idade de dois anos de vida tinham mais gordura abdominal na idade adulta. Esses resultados reforçam a importância de nascer com peso adequado e os malefícios de ganhar muito peso nos primeiros anos de vida.

De modo geral, o estudo mostrou a ancestralidade e a escolaridade estão relacionadas com o acúmulo de gordura abdominal. Além disso, o crescimento

durante a gravidez e nos primeiros anos de vida parece ter influência em longo prazo, influenciando a distribuição de gordura na idade adulta. Assim, é importante que esses fatores, precoces e contemporâneos, sejam considerados na elaboração de políticas de saúde pública, de modo a prevenir a obesidade visceral e, assim, reduzir riscos à saúde.