

MARIANA DE SANTIS FILGUEIRAS

**ADIPOSIDADE CORPORAL E CONCENTRAÇÕES DE ADIPOCINAS EM
CRIANÇAS: RELAÇÃO COM O RISCO CARDIOMETABÓLICO E O AMBIENTE
OBESOGÊNICO NO ENTORNO DAS ESCOLAS E DOS DOMICÍLIOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

Orientadora: Juliana Farias de Novaes

Coorientadoras: Josefina Bressan
Milene Cristine Pessoa

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2021**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Federal de
Viçosa - Campus Viçosa

T

F481a
2021
Filgueiras, Mariana De Santis, 1990-
Adiposidade corporal e concentrações de adipocinas em crianças
[recurso eletrônico]: relação com o risco cardiometabólico e o ambiente
obesogênico no entorno das escolas e dos domicílios / Mariana De
Santis Filgueiras. - Viçosa, MG, 2021.
1 tese eletrônica (161 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Juliana Farias de Novaes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 129-143.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2021.020>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Adiposidade. 2. Obesidade em crianças. 3. Saúde ambiental. 4.
Inflamação. 5. Saúde urbana. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-graduação em
Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 618.92398

Bibliotecário(a) responsável: Alice Regina Pinto Pires CRB6 2523

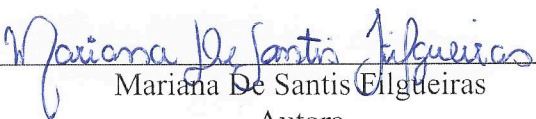
MARIANA DE SANTIS FILGUEIRAS

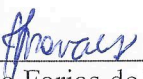
**ADIPOSIDADE CORPORAL E CONCENTRAÇÕES DE ADIPOCINAS EM
CRIANÇAS: RELAÇÃO COM O RISCO CARDIOMETABÓLICO E O AMBIENTE
OBESOGÊNICO NO ENTORNO DAS ESCOLAS E DOS DOMICÍLIOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 13 de julho de 2021.

Assentimento:


Mariana De Santis Filgueiras
Autora


Juliana Farias de Novaes
Orientadora

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais Dora e Romulo, aos meus avós Therezinha e Francisco (in memorian), Laura e Olandir, aos professores e amigos que me acompanharam em toda a trajetória.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus e a Santa Rita de Cássia por terem abençoado a minha trajetória, me proporcionado muita força e perseverança em vários momentos, além de terem colocado pessoas especiais no meu caminho.

À minha mãe, Dora, por seu amor incondicional, dedicação, apoio nos momentos difíceis e conselhos que levarei por toda vida. Ao meu pai, Romulo, por todo amor, apoio e estímulo à minha carreira, me ajudando em todos os momentos necessários.

Aos meus avós maternos, Therezinha e Francisco (*in memoriam*), por sempre valorizarem os meus estudos, além de terem dedicado um amor incondicional a mim. Aos meus avós paternos, Laura e Olandir, por todo apoio, carinho e orações, mesmo estando distantes.

Aos amigos que sempre me apoiaram e me proporcionaram vários momentos de alegria.

Aos meus filhotes de “quatro patas” por terem sido grandes companheiros em toda a minha jornada.

Aos colegas e amigos do PASE: Alice, Ana Paula, Bruna, Fernanda, Isah, Lara, Luana, Mariane, Mirene e Naruna, pela parceria e momentos de descontração durante a pós-graduação.

À Aline Fogal Vegi, Ariene do Carmo, Danielle Gardone e Fernanda Albuquerque pela parceria no trabalho e auxílio nas análises de dados.

Aos demais colegas do PPGCN que sempre torceram por mim e estimularam a realização do meu trabalho.

À prof^a e orientadora Juliana Farias de Novaes pela dedicação, amizade, ensinamentos, incentivo e confiança durante todo o período da pós-graduação.

Às prof^{as} e coorientadoras Josefina Bressan e Milene Cristine Pessoa pela parceria, confiança e contribuições neste trabalho.

Às prof^{as} Andréia Queiroz Ribeiro, Leidjaira Juvanhol Lopes, Patrícia Feliciano Pereira e Sarah Aparecida Vieira Ribeiro pela amizade, parceria e confiança durante esse processo de treinamento como pesquisadora e docente.

Às prof^{as} Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Josefina Bressan por autorizarem a realização das análises bioquímicas no Laboratório de Bioquímica Nutricional e no Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

A todos os professores do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV que, desde a graduação, me incentivaram e me inspiraram a seguir a carreira acadêmica.

A todos os servidores e funcionários do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

À banca examinadora pelas valiosas contribuições.

A todas às escolas públicas e privadas pela receptividade e por nos auxiliarem na realização do nosso trabalho.

Às crianças que participaram e aos pais/responsáveis pela disponibilidade, cooperação e por valorizarem e respeitarem a nossa pesquisa.

À Universidade Federal de Viçosa, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Nutrição e Saúde e Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição pela qualidade de ensino e por contribuir na minha formação e crescimento profissional.

À FAPEMIG pela concessão da bolsa de estudos.

Ao CNPq e à FAPEMIG pelo financiamento do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante.”
(Antoine de Saint-Exupéry)

RESUMO

FILGUEIRAS, Mariana De Santis, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2021.
Adiposidade corporal e concentrações de adipocinas em crianças: relação com o risco cardiometabólico e o ambiente obesogênico no entorno das escolas e dos domicílios.
Orientadora: Juliana Farias de Novaes. Coorientadoras: Josefina Bressan e Milene Cristine Pessoa.

A obesidade infantil é um problema de saúde pública global e sua fenotipagem deve considerar métodos de referência, como exames de imagem (ex. *dual energy x-ray absorptiometry* - DXA) e marcadores bioquímicos (ex. adipocinas). A adiposidade corporal está relacionada a maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias, como leptina, *retinol-binding protein 4* (RBP4) e quemerina, e a menor secreção de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina. Essas adipocinas são potenciais mediadoras da relação entre a adiposidade corporal e o risco cardiometabólico, entretanto a sua relação com esse risco deve ser melhor investigada na infância. A partir da compreensão de que a obesidade e suas comorbidades são multicausais e do reconhecimento do papel de fatores ambientais em sua gênese, ressalta-se a importância do estudo desses fatores na população infantil. Esses ambientes têm se destacado como fatores determinantes para a elaboração de estratégias no cuidado e na prevenção da obesidade infantil, uma vez que ambientes urbanos podem ter características “obesogênicas” quando promovem escolhas alimentares e de estilo de vida não saudáveis, ou “leptogênicas”, quando promovem escolhas saudáveis. Sendo assim, o objetivo geral deste estudo foi avaliar a adiposidade e as concentrações de adipocinas em crianças e suas relações com o risco cardiometabólico e o ambiente obesogênico no entorno das escolas e dos domicílios. Este estudo é proveniente de duas pesquisas. A primeira, Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), trata-se de um estudo transversal realizado com 378 crianças de 8 e 9 anos de idade matriculadas em todas as escolas públicas e privadas da área urbana de Viçosa, Minas Gerais. Por meio de um questionário foram obtidas as informações das crianças: idade, sexo, renda *per capita*, anos de estudo da mãe, beneficiário de programa governamental, tempo de tela e atividade física fora da escola. Também foram aferidos o peso e a estatura para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), inclusive da mãe, bem como a gordura corporal total e na região androide por meio do DXA. Foram dosadas as adipocinas (leptina, RBP4, adiponectina e quemerina), marcadores do perfil glicídico (glicemia e insulina de jejum para o cálculo do *homeostatic model assessment* – HOMA-IR) e lipídico (colesterol

total, *high-density lipoprotein* – HDL-c, *low-density lipoprotein* – LDL-c e triglicerídeo), bem como aferida a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) das crianças. A segunda pesquisa forneceu dados ambientais da área urbana do município de Viçosa, tais como os estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados, espaços públicos para prática de atividade física e/ou lazer, criminalidade, acidentes de trânsito, presença de áreas arborizadas, caminhabilidade e renda da vizinhança. Com base dos endereços das escolas e dos domicílios das crianças, foram criados *buffers network* de 400 m e obtida a densidade de todas as características ambientais por 1000 habitantes. Foram conduzidas análises descritivas, geoespaciais, regressão linear, *generalized estimating equations* (GEE) e modelagem de equações estruturais (MEE). As duas pesquisas foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Os principais resultados desta tese apontaram: 1) Associação direta da leptina com a PAD e o HOMA-IR, e da RBP4 com o colesterol total, além da associação inversa da adiponectina com a PAD e o HOMA-IR, e da quemerina com a glicemia de jejum; 2) No entorno das escolas, os estabelecimentos de venda de alimentos ultraprocessados, caminhabilidade, acidentes de trânsito e criminalidade estiveram diretamente associados à gordura corporal total e androide, bem como a RBP4. Espaços públicos para atividade física e/ou lazer e espaços arborizados estiveram inversamente associados à gordura total e androide, RBP4 e quemerina; 3) No entorno dos domicílios, o ambiente obesogênico teve um efeito direto no IMC materno e na gordura corporal total da criança. O IMC materno e a gordura corporal total da criança mediarão o efeito do ambiente obesogênico na leptina. A complexidade dos determinantes da obesidade na infância, bem como o risco cardiometabólico relacionado à inflamação subclínica, levam à necessidade de ações intersetoriais para que as estratégias de prevenção e cuidado sejam efetivas, tendo o ambiente urbano como um dos meios para promoção da saúde de gerações futuras.

Palavras-chave: Adiposidade. Ambiente e saúde. Criança. Inflamação. Obesidade infantil. Saúde urbana.

ABSTRACT

FILGUEIRAS, Mariana De Santis, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2021. **Body adiposity and adipokine concentrations in children: relationship with cardiometabolic risk and the obesogenic environment around schools and homes.** Adviser: Juliana Farias de Novaes. Co-advisers: Josefina Bressan and Milene Cristine Pessoa.

Childhood obesity is a global public health problem; however, its phenotyping should consider reference methods, such as imaging scan (e.g., dual energy x-ray absorptiometry - DXA) and biochemical markers (e.g., adipokines). Body adiposity is related to increased secretion of pro-inflammatory adipokines, such as leptin, retinol-binding protein 4 (RBP4) and chemerin, as well as lower secretion of anti-inflammatory adipokines, such as adiponectin. These adipokines are potential mediators of the relationship between body adiposity and cardiometabolic risk, however their relationship with this risk should be better investigated in childhood. From the understanding that obesity and its comorbidities are multi-causal and from the recognition of the role of environmental factors in its genesis, the importance of studying these factors in the child population is highlighted. These environments have stood out as determining factors for the development of strategies in the care and prevention of childhood obesity, once urban environments can have "obesogenic" characteristics when they promote unhealthy food and lifestyle choices, or "leptogenic" when promote healthy choices. Therefore, the general objective of this study was to evaluate adiposity and adipokine concentrations in children and their relationship with cardiometabolic risk and the obesogenic environment around schools and homes. This study comes from two surveys. The first, *Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar* (PASE), is a cross-sectional study carried out with 378 children aged 8 and 9 years enrolled in all public and private schools in the urban area of Viçosa, Minas Gerais. Through a questionnaire, the children's information was obtained: age, sex, per capita income, maternal education, government program beneficiary, screen time and physical activity before and after school. Weight and height were measured to calculate the body mass index (BMI), including that of the mother, as well as body and android fat using dual energy x-ray absorptiometry (DXA). Adipokines (leptin, RBP4, adiponectin and chemerin), glucose profile markers (fasting glucose and insulin for the calculation of the homeostatic model assessment – HOMA-IR) and lipids (total cholesterol, high-density lipoprotein – HDL-c, low-density lipoprotein – LDL-c and triglyceride) were measured, as well as the systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure

of children. The second survey provided environmental data for the urban area of the Viçosa city, such as predominantly ultra-processed food stores, public spaces for recreational and/or physical activities, crime, traffic accidents, green spaces, walkability, and neighborhood income. From the addresses of schools and children's homes, 400 m network buffers were created and the density of all environmental characteristics per 1000 inhabitants was obtained. Descriptive and geospatial analyzes, linear regression, generalized estimating equations (GEE) and structural equation modeling (SEM) were conducted. Both studies were approved by the Ethics Committee for Research with Human Beings at the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV). The main results of this thesis showed: 1) A direct association of leptin with DBP and HOMA-IR, and of RBP4 with total cholesterol, as well as an inverse association of adiponectin with DBP and HOMA-IR, and of chemerin with fasting blood glucose; 2) Around the schools, predominantly ultra-processed food stores, walkability, traffic accidents, and crime were directly associated with body and android fat, as well as with RBP4. Public spaces for recreational and/or physical activities and green spaces were inversely associated with body and android fat, RBP4, and chemerin; 3) Around home, the obesogenic environment had a direct effect on increasing mother's BMI and the child's body fat. Mother's BMI and body fat mediated the effect of the obesogenic environment on increasing leptin. The complexity of the determinants of obesity in childhood, as well as the cardiometabolic risk related to low-grade inflammation, lead to the need for intersectoral actions, so that prevention and care strategies are effective, with the urban environment as one of the means to promote health for generations future.

Keywords: Adiposity. Environment and health. Child. Inflammation. Childhood obesity. Urban health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de literatura

Figura 1. Modelo ecológico dos determinantes do excesso de peso na infância.....	23
Figura 2. Modelo teórico dos fatores determinantes (ambientais e individuais) para a adiposidade corporal, concentrações de adipocinas e risco cardiometabólico em crianças.....	39

Metodologia geral

Quadro 1. Interpretação em relação ao grau de concordância dos valores do Coeficiente de Correlação Intraclassa (CCI)	46
Figura 3. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE – Viçosa – MG – 2015	48
Figura 4. Demarcação da região androide obtida no escaneamento do DXA pelo software enCORE	50
Figura 5. Setores censitários urbanos do município de Viçosa - MG.....	53
Quadro 2. Variáveis de estudo de acordo com cada artigo original	59
Figura 6. Modelo teórico inicial de equações estruturais para o efeito do ambiente obesogênico e do leptogênico na gordura corporal e nas adipocinas em crianças. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015	65

Artigo original 2

Figure 1. Geospatial distribution of urban schools in downtown and peripheral areas. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	100
Figure 2. Densities of predominantly ultra-processed food stores (a), public spaces for recreational and/or physical activities (b), green spaces (c), walkability (d), traffic accidents (e), crime (f), and neighborhood income (g) around urban schools. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	102

Artigo original 3

Figure 1. Initial theoretical model of structural equations hypothesized for the effect of obesogenic and leptogenic environments on % body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	122
Figure 2. Validation of latent variables (a) obesogenic and leptogenic environments, and (b) socioeconomic status.....	124

LISTA DE TABELAS

Artigo original 1

Table 1. Distribution of cardiometabolic risk markers according to sociodemographic, anthropometric, body composition, and lifestyle characteristics in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	73
Table 2. Distribution of adipokine concentrations according to cardiometabolic risk factors in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	74
Table 3. Cardiometabolic risk markers according to adipokine concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.....	75
Appendix 1. Cardiometabolic risk markers according to leptin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.....	80
Appendix 2. Cardiometabolic risk markers according to retinol-binding protein 4 (RBP4) concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	81
Appendix 3. Cardiometabolic risk markers according to adiponectin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.....	82
Appendix 4. Cardiometabolic risk markers according to chemerin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.....	83

Artigo original 2

Table 1. General characteristics of predominantly ultra-processed food stores, public spaces for recreational and/or physical activities, traffic accidents, and crimes in Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	101
Table 2. Association of obesogenic environment around urban schools with body adiposity measures and adipokine concentrations in children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015...	103

Artigo original 3

Table 1. Body adiposity, adipokines, socio-demographic, and health behaviors among children, according to sex. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	123
Table 2. Standardized coefficients (β) of the direct and indirect effects of obesogenic environment on body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.	125

Table 3. Standardized coefficients (β) of the direct and indirect effects of leptogenic environment on body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015	126
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACP	análise fatorial de componentes principais
AF	atividade física
Akt	proteína quinase B
AMP	adenosina 3',5'-monofosfato
AMPK	proteína quinase ativada pela AMP
AUC	<i>area under the curve</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCI	coeficiente de correlação intraclasse
CFI	<i>comparative fit index</i>
cm	centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	desvio padrão
DXA	<i>dual energy X-ray absorptiometry</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FIML	<i>full information maximum estimate likelihood</i>
g	grama
GEE	<i>generalized estimating equation</i>
HDL-c	<i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
HLPE	<i>High Level Panel of Experts</i>
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment for insulin resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	intervalo de confiança de 95%
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IIQ	intervalo interquartil
IL-1,-6 e -10	interleucina-1, -6 e -10
IMC	índice de massa corporal
IMC/I	índice de massa corporal por idade
IOTF	<i>International Obesity Task Force</i>
kg	quilograma
km	quilômetro

KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
LDL-c	<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
LEAC	Laboratório Especializado em Análises Científicas
m	metro
MG	Minas Gerais
MEE	modelagem de equações estruturais
mL	mililitro
NF-κB	fator nuclear-κB
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>odds ratio</i>
p	probabilidade de significância estatística
PA	padrão alimentar
PAD	pressão arterial diastólica
PARA	<i>Physical Activity Resource Assessment</i>
PAS	pressão arterial sistólica
PASE	Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar
PCR	proteína C-reativa
PCR-us	proteína C-reativa ultrasensível
PIB	Produto Interno Bruto
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
QIC	<i>quasilielihood under the independence model criterion</i>
r	coeficiente de correlação linear
R24h	recordatório de 24 horas
RBP4	<i>retinol-binding protein 4</i>
RMSEA	<i>root-mean-square error of approximation</i>
SRMR	<i>standardized root mean square residual</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLI	<i>Tucker Lewis index</i>
TNF-α	fator de necrose tumoral-α
UFV	Universidade Federal de Viçosa
UTM	Sistema Universal Transverso de Mercator

WFP	<i>World Food Programme</i>
WGS	<i>World Geodetic System</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WLSMV	<i>weighted least squares mean and variance adjusted</i>
%GC	% gordura corporal
β	coeficiente beta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	22
2.1 Adiposidade corporal em crianças	22
2.2 Adipocinas e risco cardiometabólico	24
2.3 Ambiente obesogênico e leptogênico	27
2.3.1 Ambiente construído e ambiente social	30
2.3.2 Ambiente alimentar	32
2.4 Relação entre o ambiente obesogênico/leptogênico, adiposidade corporal e concentrações de adipocinas	34
2.5 Modelo teórico	37
3 JUSTIFICATIVA	40
4 OBJETIVOS	42
4.1 Objetivo geral	42
4.2 Objetivos específicos	42
5 METODOLOGIA GERAL	43
5.1 Características do estudo	43
5.2 Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE)	43
5.2.1 Delineamento e local do estudo	43
5.2.2 Casuística	43
5.2.3 Plano de amostragem	44
5.2.4 Treinamento da equipe e calibração	45
5.2.5 Estudo piloto	46
5.2.6 Coleta de dados	46
5.2.7 Variáveis de estudo	47
5.3 Pesquisa sobre dados ambientais	52
5.3.1 Desenho e características do estudo	52
5.3.2 Caracterização do local de estudo	52
5.3.3 Coleta de dados	54
5.3.4 Caracterização dos fatores ambientais no entorno das escolas e domicílios	58
5.4 Variáveis de estudo	59
5.5 Análises estatísticas	60

5.5.1 Artigo original 1	60
5.5.2 Artigo original 2	61
5.5.3 Artigo original 3	62
5.6 Aspectos éticos	66
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
6.1 Artigo original 1.....	68
6.2 Artigo original 2.....	84
6.3 Artigo original 3.....	104
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	127
REFERÊNCIAS	129
APÊNDICES	144
ANEXOS	151

1 INTRODUÇÃO

A obesidade infantil é um problema de saúde pública mundial, acometendo 13,2% das crianças brasileiras de 5 a 9 anos (BRASIL, 2020a). O tecido adiposo é capaz de secretar múltiplos peptídeos bioativos, denominados adipocinas, que desempenham uma série de funções na homeostase metabólica (CAO, 2014), destacando-se a leptina, a *retinol-binding protein 4* (RBP4), a adiponectina e a quemerina. Estudos com crianças e adolescentes indicaram que o excesso de peso esteve relacionado às maiores concentrações de leptina (AYGUN et al., 2005), RBP4 (CASTRO et al., 2014) e quemerina (LANDGRAF et al., 2012), e a menores concentrações de adiponectina (DOMINGOS et al., 2014).

Nesse sentido, as adipocinas ganharam interesse como potenciais marcadores de desfechos cardiometabólicos, sendo que alguns estudos com crianças e adolescentes demonstraram associação da leptina, RBP4 e adiponectina com a resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial (GONZAGA et al., 2014; DING et al., 2018a). Apesar de os estudos com o público pediátrico serem escassos e demonstrarem que a quemerina foi diretamente associada aos marcadores pró-inflamatórios e às concentrações de insulina (LANDGRAF et al., 2012; NIKLOWITZ et al., 2018), sua forma ativa pode depender do tipo de célula-alvo e, por esse motivo, suas funções ainda são controversas (SELL et al., 2009).

Além dos fatores relacionados ao desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, é importante considerar que a obesidade e a inflamação subclínica são condições multifatoriais resultantes da interação de fatores biológicos, sociais e ambientais (BLÜHER, 2019). Diante disso, estratégias de ação no ambiente têm sido propostas para a prevenção e o controle da obesidade infantil e suas comorbidades, como a criação de cidades saudáveis, com a melhoria de ambientes alimentares e de atividade física dentro e no entorno dos locais onde as crianças passam a maior parte do tempo, como as escolas e os seus domicílios (OPAS, 2014; SWINBURN; EGGER, 2002; WFP, 2021).

A infraestrutura precária e a insegurança quanto à criminalidade e/ou aos acidentes de trânsito nas áreas urbanas têm sido relacionadas à menor frequência da caminhada como forma de deslocamento e à menor disponibilidade e/ou acesso a espaços para atividades físicas e/ou recreativas, as quais podem levar à maior frequência do comportamento sedentário (LOVASI et al., 2011; TIMPERIO et al., 2017; WU et al., 2021). Além disso, a disponibilidade e/ou densidade de diferentes tipos de estabelecimentos de venda de alimentos no entorno de escolas e domicílios podem influenciar as escolhas alimentares e,

consequentemente, no desenvolvimento da obesidade em crianças (HSIEH et al., 2014; JIA et al., 2019a). Sendo assim, todos esses fatores caracterizam um ambiente obesogênico, por não favorecerem a prática de atividade física e/ou incentivarem e induzirem as pessoas a escolhas alimentares não saudáveis (SWINBURN; EGGER; RAZA, 1999). Por outro lado, quando um ambiente favorece escolhas alimentares e hábitos de vida saudáveis, pode ser denominado como ambiente leptogênico (SWINBURN; EGGER; RAZA, 1999).

A maioria dos estudos avaliou os fatores ambientais no entorno das escolas e dos domicílios com a obesidade em crianças avaliadas pelo índice de massa corporal (IMC) (CORRÊA et al., 2018; JIA et al., 2019b; ROSSI et al., 2018; 2019; XUE et al., 2020). Apesar de o IMC ser uma medida de fácil obtenção e de baixo custo, a fenotipagem da obesidade pode ser realizada por métodos de maior acurácia, considerados referência, como o *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), e por biomarcadores, como as adipocinas (BLUNDELL et al., 2014). O DXA é capaz de discriminar massa gorda e massa livre de gordura, além de quantificar a adiposidade em diferentes compartimentos corporais, como na região androide (STULTS-KOLEHMAINEN et al., 2013). Ademais, as adipocinas podem auxiliar na fenotipagem da obesidade por caracterizarem a inflamação subclínica e por serem consideradas potenciais mediadoras na relação entre a adiposidade corporal e o risco cardiometabólico (FUJITA et al., 2019; GRØNTVED et al., 2011).

A relação entre o ambiente obesogênico/leptogênico e as concentrações de adipocinas é pouco explorada, não havendo evidências na população infantil. O ambiente com fatores obesogênicos, como substâncias químicas presentes nas embalagens de alimentos ultraprocessados e a poluição do ar, pode estar relacionado à disfunção endócrina. Essa alteração pode interferir na diferenciação e no aumento do crescimento do tamanho dos adipócitos e, consequentemente, aumenta e reduz a secreção de adipocinas pró- e anti-inflamatórias, respectivamente (HEINDEL; BLUMBERG, 2019).

Além disso, poucos são os estudos que avaliaram características do ambiente obesogênico/leptogênico no entorno das escolas e dos domicílios em crianças de países em desenvolvimento (BAÑUELOS-BARRERA et al., 2016; BARRERA et al., 2016; CORRÊA et al., 2018; ROSSI et al., 2018; 2019). Sabendo que a rápida urbanização ocorrida nesses países pode ter modificado intensamente os padrões alimentares e de modos de vida, torna-se importante compreender o papel do ambiente nos marcadores de adiposidade corporal e de inflamação para a elaboração de estratégias de intervenção visando a prevenção e o controle da obesidade infantil e suas comorbidades.

Considerando a possível relação entre adiposidade corporal, inflamação subclínica e risco cardiometabólico, e que pouco se conhece sobre o papel do ambiente nesses marcadores, torna-se necessário investigar se existe relação entre as adipocinas e o risco cardiometabólico já na infância, bem como se as características que compõem o ambiente obesogênico/leptogênico estão associadas à adiposidade corporal e às concentrações de adipocinas em crianças.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Adiposidade corporal em crianças

A obesidade pode ser definida como uma condição em que o acúmulo excessivo de adiposidade corporal pode impactar inversamente na saúde (OMS, 2000). Pesquisas epidemiológicas apontaram para uma tendência crescente nas prevalências de obesidade e de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) na infância e adolescência, independentemente do nível de desenvolvimento do país. Em 2013, o *Global Burden of Disease Study* verificou que, entre 1980 e 2013, as prevalências de excesso de peso em menores de 20 anos foram de 16,9% para 23,8% em meninos, e de 16,2% para 22,6% em meninas de países desenvolvidos. Apesar de serem menores, os países em desenvolvimento também apresentaram um aumento nas prevalências de excesso de peso em menores de 20 anos para ambos os sexos (meninos: 8,1% para 12,9%; meninas: 8,4% para 13,4%) (NG et al., 2014). No Brasil, os resultados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009 apontaram que as prevalências de excesso de peso em crianças de 5 a 9 anos mais que triplicaram tanto para meninos (10,9% para 34,8%) quanto para meninas (8,6% para 32%) entre 1974 e 2009 (IBGE, 2010a). Em 2019, um levantamento de dados com crianças de 5 a 9 anos atendidas pela Atenção Primária à Saúde do SUS identificou que 28,1% tinham excesso de peso, das quais, 13,2% apresentavam obesidade (BRASIL, 2020a).

Diante dessa tendência, a obesidade infantil é considerada um problema de saúde pública global por estar associada aos fatores de risco cardiometabólico, como a hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2 (FREEDMAN et al., 1999; SKINNER et al., 2015), sendo que estes podem surgir a curto ou a longo prazo. A obesidade também está relacionada a outras complicações na saúde, como doenças ortopédicas, respiratórias e hepáticas, alguns tipos de câncer e o aceleração da puberdade. Pelo estigma de peso e discriminação, crianças com obesidade estão mais propensas a consequências psicossociais, como depressão, ansiedade, bulimia, insatisfação corporal e baixa autoestima (WILLIAMS et al., 2015).

Com base em um modelo ecológico, Davison e Birch (2001) identificaram os principais determinantes do excesso de peso na infância, considerando a interação entre diferentes contextos nos quais a criança está inserida (Figura 1). Os fatores de risco para o excesso de peso, como o consumo alimentar, a (in)atividade física e o comportamento

sedentário, são influenciados por características da própria criança, como idade, sexo e aspectos genéticos, além de serem moldados por características dos pais e da família, como o estado nutricional, padrões alimentares e de atividade física. Características comunitárias, como a criminalidade e a segurança na vizinhança, a acessibilidade a instalações recreativas e a estabelecimentos de venda de alimentos, podem influenciar o estado nutricional e o estilo de vida dos pais e das crianças (DAVISON; BIRCH, 2001).



Figura 1. Modelo ecológico dos determinantes do excesso de peso na infância.

Nota: No nível do indivíduo, os fatores de risco representados em letras maiúsculas e características da criança representadas em letras em itálico.

Fonte: Traduzido de Davison e Birch (2001).

Para a avaliação do sobrepeso e da obesidade em crianças, o IMC é uma medida amplamente utilizada por ser de fácil obtenção e de baixo custo (DIETZ; ROBINSON, 1998; GARROW; WEBSTER, 1985). Entretanto, sabe-se que é comum encontrar no público pediátrico indivíduos classificados como eutróficos pelo IMC, mas metabolicamente obesos, isto é, com acúmulo de gordura abdominal, inflamação subclínica e outras alterações metabólicas (KELISHADI et al., 2008; NIER et al., 2019). Isso ocorre porque o IMC não informa sobre a distribuição de adiposidade corporal, bem como a distinção de massa gorda e massa livre de gordura em crianças e adolescentes (FREEDMAN et al., 2005).

Diante disso, o uso de métodos de referência é recomendado para avaliar a adiposidade corporal em estudos epidemiológicos com a população pediátrica. O DXA é uma

técnica considerada referência e utilizada em alguns estudos com crianças para estimar a adiposidade corporal (BOSCH et al., 2015; DING et al., 2018b). Por meio desse método é possível obter informações sobre a distribuição da adiposidade em diferentes compartimentos corporais, destacando-se a região androide (STULTS-KOLEHMAINEN et al., 2013). Além disso, a fenotipagem da obesidade pode ser feita por biomarcadores (BLUNDELL et al., 2014), como as adipocinas, que são peptídeos produzidos e secretados pelo tecido adiposo (KERSHAW; FLIER, 2004).

Alguns estudos com crianças e adolescentes identificaram que a adiposidade na região central teve maior associação com o risco cardiometabólico em comparação à adiposidade corporal total (GRAVES et al., 2014; KOUDA et al., 2012). Sabe-se que a adiposidade central é composta, em sua maioria, pelo tecido adiposo visceral, e em conjunto com as adipocinas pró-inflamatórias, induzem a inflamação crônica, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial (DUTHEIL et al., 2018).

Partindo-se da compreensão de que a fenotipagem da obesidade na infância é complexa, torna-se necessária a utilização de métodos de maior acurácia para identificar crianças que já podem apresentar risco cardiometabólico. O uso desses métodos em pesquisas epidemiológicas pode gerar evidências mais robustas em relação aos fatores determinantes da obesidade infantil.

2.2 Adipocinas e risco cardiometabólico

O acúmulo de lipídios nos adipócitos durante o desenvolvimento da obesidade está relacionado à inflamação subclínica, uma vez que contribui para a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), além de estimular a produção de proteína C-reativa (PCR) pelo fígado (GENEST, 2010; ROTH et al., 2011).

Tradicionalmente, o tecido adiposo é conhecido por apresentar funções de estoque de energia, proteção mecânica e regulação da temperatura corporal. Entretanto, o tecido adiposo tem se destacado como um órgão endócrino e dinâmico por produzir e secretar vários fatores peptídicos (KERSHAW; FLIER, 2004). Esses peptídeos são denominados adipocinas, as quais estão envolvidas na regulação do apetite, nas funções inflamatórias e imunes, no metabolismo lipídico e da glicose, na homeostase cardiovascular, e em outras funções

biológicas e fisiológicas (FRÜBECK; GÓMEZ-AMBROSI, 2003; RODRÍGUEZ et al., 2015).

Ressalta-se que o grande avanço no conhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino se deu em 1994 com a descoberta da leptina (ZHANG et al., 1994). Desde então, o número de adipocinas identificadas cresceu rapidamente, existindo mais de 50 moléculas catalogadas, como a adiponectina, a RBP4 e a quequerina.

A leptina é um produto do gene *ob*, sendo expressa e produzida quase exclusivamente por adipócitos diferenciados do tecido adiposo (ZHANG et al., 1994; FAIN et al., 2004). O tecido adiposo subcutâneo é a principal fonte de produção da leptina (BAJZOVÁ et al., 2008; ZHA et al., 2009), apresentando importante papel na homeostase energética, na função neuroendócrina e no metabolismo (KELESIDIS et al., 2010). Em crianças, suas concentrações estão diretamente relacionadas à adiposidade corporal (WILLERS et al., 2015; ZHANG et al., 2017).

A hiperleptinemia pode ocorrer devido às alterações no receptor de leptina ou à deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, caracterizando a resistência à leptina (CONSIDINI et al., 1996). Por sua vez, esse fenômeno está associado à deficiência no metabolismo lipídico e da glicose, ao aumento da ingestão alimentar e à deficiência da absorção de nutrientes (SÁINZ et al., 2015). Além disso, a leptina pode ser considerada uma adipocina pró-inflamatória por estimular a produção de moléculas de adesão e o estresse oxidativo em células endoteliais (FANTUZZI, 2005). Um estudo realizado com crianças e adolescentes portugueses mostrou correlação direta entre as concentrações de leptina e a PCR ultrasensível (PCR-us) ($r=0,379$; $p<0,001$) (PIRES et al., 2014).

A adiponectina foi identificada em 1995, sendo uma proteína exclusiva do tecido adiposo (SCHERER et al., 1995). É considerada uma “boa adipocina” por apresentar funções relacionadas à melhora da sensibilidade à insulina por meio da proteína quinase ativada pela AMP (AMPK) no fígado e no músculo esquelético, e redução da expressão enzimática na gliconeogênese hepática (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005; YAMAUCHI et al., 2002). Por apresentar ação anti-inflamatória e por inibir o fator nuclear- κ B (NF- κ B), a adiponectina reduz a produção e a atividade do TNF- α e da IL-6, ao passo que induz a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e receptor antagonista de IL-1 (KUMADA et al., 2004; WOLF et al., 2004; WULSTER-RADCLIFFE et al., 2004). Ademais, a adiponectina está inversamente associada à expressão de moléculas de adesão e à transformação de

macrófagos em células espumosas, ou seja, atua como um fator de proteção vascular (OUCHI et al., 1999; 2001).

Ao longo dos últimos anos, algumas investigações junto ao público infantil verificaram a associação das concentrações da adiponectina com indicadores de adiposidade corporal e de risco cardiometabólico. As concentrações de adiponectina estiveram inversamente associadas ao acúmulo de tecido adiposo visceral (β : -0,17; $p=0,012$) em crianças e adolescentes mexicanos (MEDINA-BRAVO et al., 2011), e ao percentual de gordura corporal em crianças brasileiras (β : -0,24; $p=0,014$) (DOMINGOS et al., 2014). Em crianças e adolescentes chilenos, a adiponectina esteve inversamente associada ao *homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) (β : -0,59; $p=0,05$) e diretamente às concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (β : 0,13; $p=0,001$) (ARNAIZ et al., 2010). Estudo com crianças e adolescentes chineses mostrou que maiores concentrações de leptina e menores de adiponectina estiveram associadas ao maior número de componentes da síndrome metabólica (LI et al., 2017). Além disso, um estudo com crianças e adolescentes do sexo masculino na Grécia demonstrou que a leptina se correlacionou inversamente ao estado antioxidante (β : -0,59; $p<0,05$), enquanto a adiponectina correlacionou-se diretamente (β : 0,40; $p<0,05$) (PALTOGLOU et al., 2017).

Por sua vez, a RBP4 é a principal proteína transportadora de retinol e é secretada majoritariamente pelo fígado (BLANER, 1989). Todavia, em 2005, foi relatada como uma adipocina em um estudo que avaliou a resistência à insulina muscular em camundongos. Esses pesquisadores observaram que a RBP4 contribuiu para a resistência à insulina via expressão induzida de enzimas gliconeogênicas no fígado e na deficiência da sinalização de insulina no músculo (YANG et al., 2005). Em humanos, o mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que as concentrações de RBP4 estão aumentadas em indivíduos com obesidade e com diabetes *mellitus* tipo 2 (GRAHAM et al., 2006).

Os estudos com o público pediátrico também demonstraram que a RBP4 é um marcador de adiposidade corporal e de risco cardiometabólico. Em crianças e adolescentes brasileiros, as concentrações elevadas de RBP4 ($\geq 1,92 \mu\text{g/mL}$) apresentaram associação direta com a obesidade em indivíduos com resistência à insulina (OR: 8,56; IC95%: 1,03-70,84) e sem resistência à insulina (OR: 3,17; IC95%: 1,48-6,78) (CASTRO et al., 2014). Estudo com crianças e adolescentes da Turquia evidenciou que a RBP4 e a adiponectina apresentaram boa predição para síndrome metabólica (área abaixo da curva - AUC: 0,839; IC95%: 0,758-0,919; AUC: 0,822; IC95%: 0,740-0,904, respectivamente) (BOYRAZ et al., 2013).

A quemerina foi descrita como uma adipocina em 2007 (BOZAOGLU et al., 2007; GORALSKI et al., 2007), entretanto suas funções ainda são controversas e dependem do tipo de célula-alvo (LEAL; MAFRA, 2013). A quemerina potencializa a sinalização da insulina e a captação de glicose pelos adipócitos (GORALSKI et al., 2007) e induz a resistência à insulina via substrato 1 receptor de insulina (IRS-1), a sinalização de Akt e a captação de glicose pelos músculos (BOZAOGLU et al., 2007). Estudos com crianças e adolescentes com obesidade mostraram que as concentrações de quemerina estiveram elevadas nesse público, sendo correlacionadas diretamente ao IMC/idade, relação cintura-quadril, leptina, PCR-us e número de glóbulos brancos circulantes (LANDGRAF et al., 2012; SCHIPPER et al., 2012). Um estudo no Irã com adolescentes do sexo feminino identificou correlações diretas da quemerina com concentrações de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e adiposidade corporal, e correlação inversa com o HDL-c (MAGHSOUDI; KELISHADI; HOSSEINZADEH-ATTAR, 2016).

Sabendo que as adipocinas podem ser importantes marcadores da adiposidade corporal e da inflamação subclínica, as evidências sobre a sua relação com o risco cardiometabólico em crianças ainda são incipientes. Além disso, torna-se necessário investigar os seus fatores determinantes na infância, visando minimizar essas alterações de forma precoce.

2.3 Ambiente obesogênico e leptogênico

A visão do ambiente como um fator determinante para a promoção da saúde foi originada na Carta de Ottawa em 1986, na qual foi elucidada a importância da criação de ambientes favoráveis e promotores de saúde (OMS, 1986). O ambiente pode exercer efeitos de diferentes formas na saúde da população, desde o bem-estar fisiológico e emocional até o social, espiritual e intelectual, por meio do planejamento físico, regras socioculturais e o *status* socioeconômico desses ambientes (LAKE; TOWNSHEND, 2006). De acordo com Swinburn, Egger e Raza (1999), o ambiente pode ser classificado em físico, econômico, político e sociocultural, e é composto por “microambientes”, como escolas, local de trabalho, residência, vizinhança, que são influenciados pelos “macroambientes”, que são os sistemas de educação e saúde, políticas governamentais e atitudes e crenças da sociedade. O ambiente físico consiste na disponibilidade de oportunidades de treinamento, nutrição e especialização em exercícios, inovações tecnológicas e informações; o ambiente econômico refere-se aos custos relacionados à alimentação e atividade física; o ambiente político corresponde às regras

relacionadas à alimentação e atividade física, incluindo leis, regulamentos, políticas e regras institucionais; e, por fim, o ambiente sociocultural, que refere-se às atitudes da comunidade e da sociedade (SWINBURN; EGGER; RAZA, 1999).

Durante as décadas de 1980 e 1990, foram publicados os primeiros estudos sobre a relação entre o ambiente, alimentação e nutrição de populações (GLANZ; MULLIS, 1988; JEFFERY et al., 1994; GLANZ et al., 1995), principalmente com um dos problemas de saúde pública mais emergentes: a obesidade (POPKIN et al., 1995; EGGER; SWINBURN, 1997; SWINBURN; EGGER; RAZA, 1999).

Diversos planos de ações nacionais e internacionais com o objetivo de prevenir a obesidade e suas comorbidades têm em suas pautas os ambientes promotores de hábitos e alimentação saudáveis. Em 2014, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) aprovou o Plano de Ação para Prevenção da Obesidade em Crianças com o objetivo de controlar o crescimento da epidemia de obesidade nas Américas, tendo como algumas das ações estratégicas o aumento do acesso a espaços urbanos recreativos e da disponibilidade e acessibilidade a alimentos saudáveis (OPAS, 2014). No Brasil, o Plano de Ações Estratégicas para Enfrentamento de Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis de 2021-2030 trouxe como uma das linhas de ações a promoção de ambientes e territórios saudáveis, especialmente nas escolas (BRASIL, 2020b). O projeto Nutrir o Futuro, proveniente da parceria entre o Programa Mundial de Alimentos (WFP), o Ministério da Saúde, o Ministério das Relações Exteriores e a Agência Brasileira de Cooperação, elaborou um documento com estratégias para prevenção e cuidado da obesidade infantil para gestores públicos agirem em nível local a fim de se criarem cidades saudáveis, elencando como uma das principais estratégias tornar as cidades favoráveis à alimentação saudável e à prática de atividade física com estruturas adequadas e seguras (WFP, 2021).

Para se prevenirem e/ou reduzirem as prevalências de obesidade, é possível modificar o ambiente, com o objetivo de facilitar as escolhas saudáveis e dificultar as não saudáveis, incorporando em suas estratégias ações voltadas para os ambientes físico, econômico, político e sociocultural (SWINBURN; EGGER, 2002). Diante disso, em 1999, foram propostos os termos “ambiente obesogênico”, sendo definido como “a soma das influências que o ambiente, as oportunidades ou as condições de vida têm na promoção da obesidade em indivíduos ou populações”; e “ambiente leptogênico”, que se refere “àquele que promove escolhas alimentares saudáveis e estimula a atividade física” (SWINBURN; EGGER; RAZA, 1999). O termo ambiente obesogênico pode ser universalmente aplicável a adultos e crianças,

mas, para o público infantil, o ambiente é definido por diferentes fatores (ambiente dos pais, dos cuidadores e escolar) e está sujeito a mudanças à medida que ocorre o crescimento e desenvolvimento (GAUTHIER; KRAJICEK, 2013).

Sabe-se que grande parte das crianças com excesso de peso está exposta a ambientes obesogênicos, uma vez que o balanço energético positivo é resultado das mudanças na disponibilidade, acesso e *marketing* dos alimentos, bem como do maior tempo gasto em atividades de lazer sedentárias e baseadas em telas (OMS, 2016). Sendo assim, as crianças são consideradas uma população prioritária para estratégias de intervenção, uma vez que é nessa fase que ocorre a formação dos hábitos de vida. Swinburn e Egger (2002) elencaram alguns ambientes e setores que são propícios para a aplicação das estratégias para a prevenção da obesidade na infância, destacando-se as escolas, domicílios, vizinhanças e os setores de alimentação, transporte e infraestrutura.

Nesse sentido, o ambiente obesogênico na vizinhança, ou comunitário, pode se relacionar com características pessoais e influenciar o *status* de peso (MEI et al., 2021). Por isso, é crescente o número de estudos que avaliaram o efeito da vizinhança em desfechos relacionados à obesidade (LETARTE et al., 2020), inclusive em crianças (JIA et al., 2019a; 2019b; 2021b). De acordo com Santos e Barcellos (2008), a vizinhança corresponde a “uma construção espacial que denota uma unidade geográfica cujos residentes dividem proximidade e as circunstâncias que advêm desta. A vizinhança é uma subunidade de uma área maior e é usualmente, mas não exclusivamente, residencial”.

As estratégias que visam modificar os fatores que compõem o ambiente obesogênico podem apresentar um efeito indireto no comportamento alimentar e na atividade física das crianças (MEI et al., 2021). Assim, ambientes leptogênicos, nos quais estão presentes locais para a prática de atividades física e/ou lazer próximos às escolas e domicílios, como parques, *playgrounds* e praças, espaços arborizados e que promovam o deslocamento ativo, podem reduzir as atividades sedentárias e baseadas em telas (JIA et al., 2021a; SALLIS et al., 2018; XUE et al., 2020). Além disso, a criminalidade e os acidentes de trânsito na vizinhança podem estar relacionados a menor disponibilidade e/ou acesso a locais para a prática de atividade física e/ou de lazer pelas crianças, bem como ao menor deslocamento ativo (forma de transporte para escola ou para outros locais que envolvam atividade física, como caminhada ou ciclismo) (LAROUICHE et al., 2014; TUNG et al., 2016). Destaca-se também que a disponibilidade e/ou acesso aos estabelecimentos de vendas de alimentos próximos às escolas

e domicílios podem moldar as escolhas alimentares na infância (JIA et al., 2019a; WANG et al., 2019).

Diante disso, o ambiente obesogênico/leptogênico inclui características relacionadas ao ambiente construído, ambiente social e ambiente alimentar.

2.3.1 Ambiente construído e ambiente social

Apesar de a urbanização oferecer benefícios socioeconômicos, ela está relacionada ao menor acesso e/ou disponibilidade de espaços seguros e promotores de hábitos saudáveis, principalmente em países em desenvolvimento (GASCON; VRIJHEID; NIEUWENHUIJSEN, 2016). A exposição ao ambiente urbano pode ser explicada por fatores relacionados ao planejamento urbano e transporte (espaços arborizados, espaços públicos para esporte e lazer, e trânsito), sociais (criminalidade, renda e educação na vizinhança) e fatores comportamentais (forma de deslocamento) (NIEUWENHUIJSEN, 2016). Nesse sentido, investigar o ambiente construído e o social é de extrema relevância para a compreensão de diversos desfechos em saúde, principalmente na infância, uma vez que este é um período favorável para a promoção de hábitos saudáveis.

Entende-se como ambiente construído todas as partes físicas onde as pessoas vivem, trabalham ou estudam (por exemplo, casas, prédios, escolas, ruas, espaços abertos e infraestrutura), as quais impactam os hábitos de vida e, conseqüentemente, podem estar relacionadas à ocorrência de doenças crônicas (NCEH, 2011). O ambiente construído pode ser avaliado, por exemplo, pela presença de espaços públicos para atividades físicas e de lazer, espaços arborizados e índice de caminhabilidade.

As características do ambiente construído no entorno da escola e do domicílio de uma criança podem influenciar sua prática de atividade física e, portanto, desfechos de saúde. Alguns estudos demonstraram que crianças com maior acesso a parques e instalações recreativas eram mais ativas e, conseqüentemente, apresentaram menores valores de IMC (HUGHEY et al., 2017; SAELENS et al., 2018; WOLCH et al., 2011). Os espaços arborizados são considerados fatores relacionados à melhoria da saúde comunitária, por incentivarem a prática de atividade física e de lazer ao ar livre pelas crianças, reduzindo, assim, o risco de obesidade (JIA et al., 2021b).

A caminhabilidade corresponde à ideia de quantificar a segurança e a conveniência dos percursos dos pedestres (SMITH, 2015). Nesse sentido, a caminhabilidade pode ser um

motivador para que as crianças e seus responsáveis adotem a caminhada como forma de deslocamento, a fim de reduzir a poluição do ar e o ruído relacionados ao trânsito, bem como o comportamento sedentário. Em escolares australianos foi observado que residir em áreas onde era possível caminhar, em comparação com áreas dependentes de carro, esteve associado ao maior nível de atividade física fora da escola (CHALIKAVADA et al., 2021). Em estudo com idosos de Viçosa, Minas Gerais, foi proposto um índice de caminhabilidade facilmente aplicável, que considera a densidade residencial, comercial e de interseções, % de presença de calçadas e de iluminação. Esse índice esteve inversamente associado à incapacidade funcional em idosos (VEGI et al., 2020).

Para se avaliarem os desfechos em saúde, também é interessante investigar o ambiente social no qual as crianças estão inseridas, o que consiste nas relações, grupos e processos sociais que existem entre indivíduos de uma determinada vizinhança (SILVA et al., 2019). Sabe-se que as características sociais de um determinado local, como a criminalidade e os acidentes de trânsito, podem causar uma percepção de insegurança nos pais e/ou responsáveis, reduzindo a frequência da realização de atividades físicas e/ou recreativas ao ar livre e a forma de deslocamento ativa pelas crianças (LANGE et al., 2011; LAROCHE et al., 2014; HUANG et al., 2020). Em escolares portugueses, a percepção pelos pais de ambientes inseguros no entorno dos domicílios (trânsito excessivo, intersecções entre vias, altas taxas de criminalidade) foi diretamente associada ao IMC e ao tempo empregado assistindo televisão, e inversamente associada à atividade física extracurricular; enquanto o ambiente construído favorável à atividade física foi diretamente associado a brincadeiras ativas (CARMO et al., 2020a). Uma revisão sistemática demonstrou que o ambiente social, caracterizado pela segurança na vizinhança, preocupação com crime e percepção do trânsito, possui maior influência na mobilidade independente da criança, isto é, sem a supervisão de um adulto, do que o ambiente físico (MARZI; DEMETRIOU; REIMERS, 2018). Além disso, crianças e adolescentes americanas que residiam em vizinhanças com maior renda apresentaram maiores chances de praticarem atividade física de moderada a vigorosa (KIM et al., 2020).

Em adultos do município de Viçosa, Minas Gerais, verificou-se associação inversa entre a densidade de espaços públicos para prática de atividade física no entorno dos domicílios e a obesidade. Nesse estudo não foi identificada associação entre as taxas de criminalidade e a obesidade (SILVA et al., 2019).

Nesse sentido, destaca-se a importância de estudos com essa temática para se estabelecerem ações voltadas para a criação e/ou melhoramento do acesso e/ou

disponibilidade de ambientes seguros que promovam hábitos saudáveis junto às crianças e, consequentemente, contribuam para a prevenção da obesidade e suas comorbidades na vida atual e futura.

2.3.2 Ambiente alimentar

Em 2017, com a publicação do *High Level Panel of Experts* (HLPE) da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO), definiu-se o ambiente alimentar como o “contexto físico, econômico, político e sociocultural em que os consumidores interagem com o sistema alimentar para adquirir, preparar e consumir alimentos”. Ressalta-se que um sistema alimentar “reúne todos os elementos (ambiente, pessoas, insumos, processos, infraestruturas, instituições etc.) e atividades que se relacionam com a produção, processamento, distribuição, preparação e consumo de alimentos, bem como os resultados dessas atividades, incluindo os impactos socioeconômicos e ambientais” (HLPE, 2017). Já o ambiente alimentar “consiste em “pontos de entrada dos alimentos”, ou seja, espaços físicos onde os alimentos são obtidos; o ambiente construído que permite aos consumidores acessar esses espaços; determinantes pessoais das escolhas alimentares (incluindo renda, educação, valores, habilidades etc.); e as normas políticas, sociais e culturais que fundamentam essas informações”, sendo um elemento mediador entre as cadeias de produção/abastecimento e as escolhas e práticas alimentares dos indivíduos (HLPE, 2017).

A partir de então, alguns estudos apresentaram modelos teóricos integrando os ambientes alimentares aos sistemas alimentares, principalmente em países de baixa e média renda (DOWNS et al., 2020; TURNER et al., 2018). De acordo com Turner et al. (2018), o ambiente alimentar é resultante da relação entre os domínios pessoais e externos. O domínio pessoal inclui um conjunto de dimensões de nível individual, como a acessibilidade, poder de compra, conveniência e desejo. Já o domínio externo abarca dimensões como disponibilidade de alimentos, preços, características dos fornecedores e dos produtos, e *marketing* e regulamentação. Entre as dimensões externas, pode-se destacar a disponibilidade, que se refere a presença ou não de um fornecedor ou produto em um determinado contexto, sendo mensurada dentro de uma área geográfica no entorno do domicílio ou do trabalho das pessoas (TURNER et al., 2018).

Na perspectiva da saúde infantil, podemos considerar os ambientes alimentares como espaços onde as crianças e suas famílias interagem com os alimentos e, dependendo de como

estão estruturados, podem ajudar ou prejudicar a alimentação infantil (UNICEF, 2019). De acordo com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), o ambiente alimentar escolar refere-se a todos os espaços, infraestruturas e condições dentro e no entorno das instalações da escola onde os alimentos são disponibilizados, obtidos, comprados e/ou consumidos, também levando em consideração o conteúdo nutricional desses alimentos. Um ambiente alimentar escolar saudável permite e incentiva a comunidade escolar (crianças, famílias, funcionários da escola etc.) a fazer escolhas alimentares mais saudáveis (CRUZ, 2020). No entorno das escolas frequentadas por crianças e adolescentes de Belo Horizonte, Minas Gerais, foi identificada uma maior densidade de estabelecimentos que comercializam, predominantemente, alimentos ultraprocessados, como bares e lanchonetes, expondo esse público a escolhas alimentares não saudáveis (PERES et al., 2021).

O ambiente alimentar domiciliar pode ser resultante da interação e sobreposição de três domínios, cada um com contribuições em nível macro (relacionado à comunidade) e micro (próximos à vida familiar de uma criança). Os ambientes naturais e construídos são compostos por estruturas físicas; os ambientes políticos e econômicos correspondem aos recursos financeiros, políticas e leis; e os ambientes socioculturais relacionam-se com as interações sociais, características demográficas e tendências seculares (ROSENKRANZ; DZEWALTOWSKI, 2008).

Dessa forma, alguns estudos com a população pediátrica têm investigado a associação da disponibilidade de estabelecimentos de venda de alimentos no entorno das escolas e dos domicílios com o consumo alimentar e o estado nutricional, avaliado pelo IMC (ASSIS et al., 2019; SHARECK et al., 2018). Um estudo identificou que a disponibilidade de restaurantes *fast-food* e lojas de conveniência no entorno dos domicílios e das escolas em Londres esteve associada ao maior consumo de *fast-foods* e bebidas açucaradas pelos adolescentes (SHARECK et al., 2018). Um estudo com crianças e adolescentes brasileiros mostrou associação inversa entre a densidade de supermercados e hipermercados e a presença de obesidade (ASSIS et al., 2019). Entretanto, meta-análises recentes revelaram uma ausência de convergência plena na relação da disponibilidade de restaurantes *fast-food* (JIA et al., 2021c) e de mercados de frutas e hortaliças (YANG et al., 2021) com desfechos relacionados ao consumo alimentar e ao *status* de peso de crianças e adolescentes, indicando a necessidade de mais estudos com essa temática.

Com base na compreensão de que os sistemas e os ambientes alimentares estão relacionados ao consumo alimentar da população e, conseqüentemente, podem exercer um

papel fundamental nos desfechos de saúde, justifica-se a realização de estudos que investiguem melhor essas relações na infância. A partir das evidências, é possível planejar ações a fim de se estimular a presença de estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente saudáveis próximos aos locais onde as crianças passam a maior parte do tempo, como as escolas e os domicílios.

2.4 Relação entre o ambiente obesogênico/leptogênico, adiposidade corporal e concentrações de adipocinas

A maioria dos estudos com crianças que avaliou as características do ambiente obesogênico/leptogênico utilizou o IMC como medida de adiposidade corporal (ASSIS et al., 2019; BARRERA et al., 2016; JIA et al., 2021a; PACIÊNCIA et al., 2021; TIMPERIO et al., 2010; WILLIAMS et al., 2015), entretanto outros avaliaram as medidas de adiposidade central, como o perímetro da cintura (ROSSI et al., 2019; THEALL et al., 2019) e a razão cintura-estatura (GHENADENIK et al., 2018). Não foram identificados estudos que verificaram essas associações utilizando métodos de referência, como o DXA. Não foram identificados estudos que avaliaram a relação do ambiente obesogênico/leptogênico com as adipocinas em crianças, entretanto algumas evidências apontam esta relação em adultos.

Um estudo com crianças do Porto, Portugal, demonstrou uma associação direta entre o ambiente construído (canteiros de obras, terrenos desocupados e ferrovias), IMC e gordura corporal (avaliada por bioimpedância) no entorno das escolas (*buffer* de 500 m), entretanto, nenhuma associação foi encontrada para espaços arborizados (PACIÊNCIA et al., 2021). Os espaços arborizados podem prevenir o desenvolvimento da obesidade e da inflamação subclínica por motivar a prática de atividades física e/ou recreativas, uma vez que indicam a presença de áreas abertas favoráveis às atividades ao ar livre e aos hábitos de vida saudáveis, contribuindo, assim, para a redução do comportamento sedentário (BEDIMO-RUNG et al., 2005; BELL et al., 2008). Em crianças de Melbourne, Austrália, o número de espaços públicos e abertos para a prática de esportes/recreação no entorno dos domicílios (*buffer* de 800 m) foi inversamente associado aos escores-z de IMC (TIMPERIO et al., 2010). Um estudo com crianças de Florianópolis, Brasil, mostrou que residir próximo a parques/*playgrounds* esteve inversamente associado ao IMC e ao perímetro da cintura (ROSSI et al., 2018).

São poucos os estudos que avaliaram a relação entre a caminhabilidade e as medidas de adiposidade na infância. Em um estudo longitudinal de nove anos com crianças (seis e sete anos de idade) dos Estados Unidos, a caminhabilidade na vizinhança dos domicílios esteve inversamente associada ao IMC (JIA et al., 2019b). Entretanto, em estudo com crianças e adolescentes de 7 a 14 anos residentes na área urbana da Carolina do Sul, Estados Unidos, foi identificada uma associação direta entre o *Walk Score*® e o escore-z de IMC (STOWE et al., 2019). Já a relação da caminhabilidade com os marcadores inflamatórios ainda não foi explorada.

Em relação ao ambiente social, um estudo com crianças e adolescentes de cinco a 16 anos de Nova Orleans, Estados Unidos, mostrou associação direta entre crimes violentos no entorno dos domicílios (*buffer* de 500 m) e IMC, mas não com o perímetro da cintura (THEALL et al., 2019). Além disso, em crianças e adolescentes americanos foi observada associação inversa entre a renda da vizinhança e a obesidade (KIM et al., 2020). Em Belo Horizonte, Minas Gerais, elementos do ambiente percebido pelos pais que facilitam e dificultam a atividade física no entorno dos domicílios (criminalidade, instalações de lazer gratuitas ou de baixo custo, qualidade da calçada, trânsito, percepção de que há muitas pessoas fisicamente ativas) não apresentaram efeito direto ou indireto na obesidade infantil (CARMO et al., 2020b). Um estudo com crianças de 8 a 10 anos de Montreal, Canadá, demonstrou que a presença de sinalização para pedestres no entorno dos domicílios (*buffers* de 200 a 400 m) foi inversamente associada ao escore-z de IMC e à razão cintura-estatura (GHENADENIK et al., 2018).

Ao avaliar o ambiente alimentar, um estudo longitudinal realizado com alunos de educação infantil nos Estados Unidos, acompanhados de 1998 a 2007, identificou maior risco de obesidade em crianças expostas a lojas de conveniência e restaurantes *fast-food* em um *buffer* de 800 m no entorno das escolas (JIA et al., 2019a). Outro estudo realizado com crianças e adolescentes de Juiz de Fora, Minas Gerais, mostrou uma associação inversa entre a presença de supermercados/ hipermercados no entorno dos domicílios e a obesidade (ASSIS et al., 2019). Em crianças e adolescentes de Florianópolis, Santa Catarina, a presença de restaurantes em um *buffer* de 400 m no entorno do domicílio apresentou uma associação direta com o excesso de peso/obesidade (CORRÊA et al., 2018). Um estudo conduzido com crianças da presente investigação apontou que a presença de estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente saudáveis e não saudáveis em um *buffer* de 200 m no entorno das escolas esteve inversamente e diretamente associada com a obesidade (avaliada pelo

IMC), respectivamente. No entorno dos domicílios (*buffers* de 200 e 400 m), somente a presença de estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente saudáveis esteve inversamente associada à obesidade (GARDONE, 2019).

Poucos estudos foram encontrados relacionando os fatores ambientais a marcadores inflamatórios, como a PCR em crianças (BROYLES et al., 2012; ARIS et al., 2021). Em relação às adipocinas, não foram encontrados estudos. Em crianças com oito anos de idade, moradores de Massachussets, Estados Unidos, foi observada associação inversa entre residir em áreas com acesso a alimentos saudáveis, adiposidade corporal e concentrações de PCR (ARIS et al., 2021). Em Louisiana, Estados Unidos, crianças e adolescentes que residiam em bairros com maiores níveis de pobreza ou criminalidade apresentaram maiores concentrações de PCR (BROYLES et al., 2012).

Em adultos, foi observada associação direta e inversa, respectivamente, dos domicílios próximos de grandes rodovias e de pior infraestrutura da vizinhança (quintal e calçada) com a leptina e a adiponectina (MOLFINO et al., 2020; SCHOOTMAN et al., 2010). Em adultos chineses que viviam em comunidades com mercados modernos (supermercados e lojas de alimentos modernos) apresentaram concentrações mais altas de PCR (THOMPSON et al., 2014). Em Atlanta, Estados Unidos, os adultos que residiam em áreas de desertos alimentares (loais com baixa renda e baixo acesso a alimentos saudáveis) apresentaram maiores concentrações de PCR (KELLI et al., 2017).

Em conjunto, as características ambientais podem exercer um papel nos fatores determinantes da obesidade infantil, tais como o consumo alimentar, a prática de atividade física e o comportamento sedentário. As evidências apontaram a importância da maior segurança dos locais públicos, bem como a presença de uma infraestrutura que promova hábitos de vida mais saudáveis. Ainda, a presença de estabelecimentos de venda de alimentos não saudáveis pode influenciar as escolhas alimentares na infância. Vale destacar que, pelo fato de a maioria dos estudos avaliar a obesidade apenas pelo IMC, torna-se necessário investigar a relação do ambiente com métodos de adiposidade corporal de maior acurácia, como o DXA e as adipocinas, com o objetivo de gerar evidências mais robustas sobre os fatores determinantes da obesidade e da inflamação subclínica. Ademais, são escassos os estudos com essa temática em países em desenvolvimento. Por isso, torna-se necessário explorar essa relação com o objetivo de subsidiar a elaboração de estratégias de prevenção e controle da obesidade, bem como a inflamação relacionada à adiposidade presente já na infância.

2.5 Modelo teórico

Com base na revisão de literatura, foi construído um modelo teórico com o objetivo de mostrar as relações entre os fatores ambientais, a adiposidade corporal e a inflamação subclínica mensurada pelas adipocinas (Figura 2).

O ambiente obesogênico inclui todos os ambientes (construído, social e alimentar) que dificultam a prática de atividade física e/ou incentivam e induzem escolhas alimentares não saudáveis, ao passo que o ambiente leptogênico promove um estilo de vida saudável (SWINBURN; EGGER, 2002). O ambiente construído e o ambiente alimentar comunitário podem influenciar, de forma indireta ou direta, na adiposidade corporal, tendo os fatores comportamentais como mediadores, tais como os padrões alimentares, forma de deslocamento, prática de atividade física e/ou de lazer (STORY et al., 2008; JIA et al., 2019b) e a obesidade materna (CAMPBELL, 2016). Além disso, o ambiente construído e o ambiente social influenciam no ambiente alimentar comunitário, uma vez que a infraestrutura para o deslocamento, seja por caminhada ou meios de transporte, bem como a segurança da vizinhança, podem interferir na disponibilidade e/ou no acesso à compra de alimentos (STORY et al., 2008).

Ademais, ocorrências frequentes de crimes e acidentes de trânsito na vizinhança podem estar relacionadas a menor disponibilidade e/ou acesso a locais para a prática de atividade física e/ou de lazer (LAROUCHE et al., 2014; TUNG et al., 2016). Concomitantemente às outras características ambientais, o ambiente social pode interferir nos fatores comportamentais da criança, como a forma de deslocamento e a prática de atividade física e/ou de lazer em espaços abertos (LAROUCHE et al., 2014; TUNG et al., 2016).

A adiposidade corporal está diretamente associada aos marcadores pró-inflamatórios (DOMINGOS et al., 2014; MEDINA-BRAVO et al., 2011). Por meio da poluição do ar, ruídos, estresse, percepção de insegurança e disponibilidade de alimentos ultraprocessados, o ambiente pode levar a uma disfunção endócrina, aumentando a produção de adipocinas pró-inflamatórias de forma indireta (HEINDEL; BLUMBERG, 2019; LAROUCHE et al., 2014; WANG et al., 2016). Considerando que as disfunções metabólicas podem estar presentes mesmo na ausência da obesidade (DING; CHAN; MAGKOS, 2016), torna-se importante avaliar se existe um efeito direto dos fatores ambientais nas concentrações das adipocinas.

Por fim, a inflamação subclínica mensurada pelas adipocinas tem sido considerada mediadora da relação entre a adiposidade corporal e o risco cardiometabólico em crianças

(FUJITA et al., 2019; GRØNTVED et al., 2011). Nesse sentido, é importante considerar que todos os fatores ambientais podem influenciar as concentrações das adipocinas, sendo um caminho mediado pela adiposidade corporal.

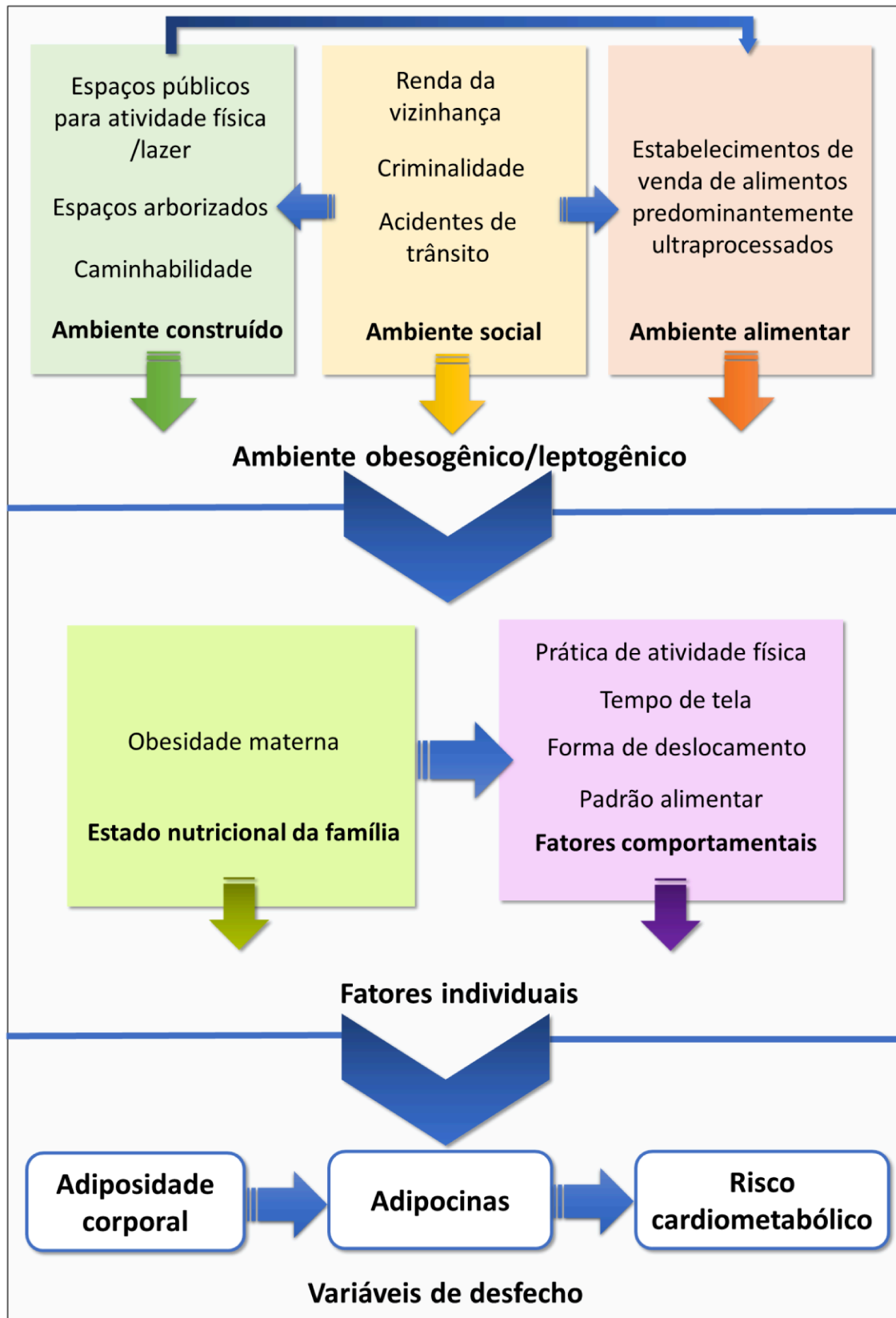


Figura 2. Modelo teórico dos fatores determinantes (ambientais e individuais) para a adiposidade corporal, concentrações de adipocinas e risco cardiometabólico em crianças.

Fonte: Elaborado pela autora.

3 JUSTIFICATIVA

A maioria dos estudos sobre prevenção e controle da adiposidade em crianças tem como foco principal a mudança comportamental, visando à modificação no consumo alimentar e na prática de atividade física. O ambiente tem se destacado nos últimos anos como um dos fatores determinantes para a formação de hábitos alimentares e de estilo de vida, sendo na infância algo ainda mais complexo por envolver aspectos relacionados à família e à escola.

É crescente o número de estudos que relacionaram os fatores ambientais no entorno das escolas e dos domicílios com a obesidade em crianças. Entretanto, a maioria das investigações foi realizada em países desenvolvidos. Além das diferenças econômicas e culturais, o processo de urbanização foi rápido e com menor planejamento nos países em desenvolvimento e em cidades de médio porte, causando um impacto nos sistemas alimentares e nos hábitos de vida e, conseqüentemente, o acelerado aumento nas prevalências de sobrepeso e obesidade em crianças. Nesse aspecto, é de grande relevância explorar o ambiente como um dos fatores relacionados à adiposidade corporal e à inflamação subclínica em criança nesses países, como o Brasil.

Podemos destacar que a maioria dos estudos no mundo que investigaram a relação dos fatores ambientais com o *status* de peso em crianças utilizaram o IMC. Considerando que é possível observar crianças classificadas pelo IMC como eutróficas, mas que apresentam obesidade central, inflamação subclínica e outras alterações cardiometabólicas, torna-se importante avaliar a adiposidade corporal utilizando métodos de maior acurácia, com o objetivo de gerar evidências mais robustas para os gestores de saúde. A utilização de métodos de referência nos estudos epidemiológicos, como o DXA, e de biomarcadores, como as adipocinas, pode preencher as lacunas existentes na literatura.

Apesar de os estudos que avaliaram a relação entre o ambiente obesogênico e os marcadores inflamatórios serem escassos, até onde foi possível constatar, este é o primeiro estudo a investigar a associação dos fatores ambientais com as adipocinas em crianças. Sabendo que as adipocinas são potenciais mediadoras do efeito entre adiposidade corporal e risco cardiometabólico e podem ser utilizadas na fenotipagem da obesidade, é interessante avaliar a associação do ambiente com esses biomarcadores para a elaboração de estratégias visando prevenir a inflamação subclínica presente já na infância.

Diante do exposto, as hipóteses deste estudo são:

- As concentrações de marcadores pró-inflamatórios estão associadas ao maior risco cardiometabólico em crianças (Artigo original 1);
- O ambiente obesogênico no entorno das escolas está associado a maior adiposidade corporal e à inflamação subclínica em crianças (Artigo original 2);
- Os ambientes obesogênico e leptogênico no entorno dos domicílios possuem efeitos diretos e indiretos na adiposidade e inflamação subclínica em crianças (Artigo original 3).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a adiposidade e as concentrações de adipocinas em crianças e suas relações com o risco cardiometabólico e o ambiente obesogênico no entorno das escolas e dos domicílios.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre as concentrações de adipocinas e o risco cardiometabólico;
- Analisar a associação dos componentes do ambiente obesogênico no entorno das escolas com as medidas de adiposidade corporal e as adipocinas;
- Avaliar a associação do ambiente obesogênico/leptogênico no entorno dos domicílios com a adiposidade corporal e as adipocinas.

5 METODOLOGIA GERAL

5.1 Características do estudo

Este estudo faz parte de dois projetos maiores, intitulados: 1) “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares” (ANEXO A), proveniente da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE); 2) “Levantamento de dados do ambiente construído da zona urbana de Viçosa (MG)” (ANEXO B), realizado com informações de todas as escolas urbanas, públicas e privadas, estabelecimentos de venda de alimentos, ambiente construído e social na área urbana de Viçosa – MG.

5.2 Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE)

5.2.1 Delineamento e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos matriculadas em todas as escolas públicas e privadas da área urbana do município de Viçosa-MG, realizado no período de maio a dezembro de 2015. Este município está localizado na Zona da Mata Mineira, a 227 km da capital Belo Horizonte. De acordo com o Censo 2010, Viçosa apresenta uma extensão territorial de 299,4 km² e 72.220 habitantes, sendo que 93,2% residem em área urbana. O Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* é de R\$ 9.597,00 e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,775, considerado desenvolvimento humano alto, superior aos índices estadual e nacional (0,731 e 0,755, respectivamente) (IBGE, 2010b). Em 2014, a cidade de Viçosa possuía uma população de, aproximadamente, 1.600 crianças na faixa etária de 8 e 9 anos, matriculadas em escolas da área urbana (INEP, 2014).

5.2.2 Casuística

Em 2015, o município de Viçosa contava com 24 escolas na área urbana que atendiam crianças de 8 e 9 anos, sendo 17 públicas e 7 privadas. O número real de crianças nessa faixa etária foi verificado em campo pelos pesquisadores, e atingiu um total de 1.464 crianças efetivamente matriculadas nessas escolas (APÊNDICE A).

As crianças foram selecionadas aleatoriamente, a partir de um universo de indivíduos matriculados nos 3º e 4º ano do ensino fundamental (8 e 9 anos) de todas as escolas urbanas do município de Viçosa no ano de 2015. A faixa etária de 8 e 9 anos foi escolhida por nessa fase as crianças serem homogêneas em comparação aos adolescentes segundo as características fisiológicas e de maturação sexual (BENEDET et al., 2014).

Foram definidos como critérios de não-inclusão: o uso de medicamentos ou algum problema de saúde da criança que alterasse o consumo alimentar, estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial, metabolismo glicídico; crianças com deficiência física, cognitiva ou múltipla; a não realização do contato com os pais ou responsável após três tentativas; e aquelas cujos responsáveis não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B).

5.2.3 Plano de amostragem

5.2.3.1 Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o *software* Open Epi (Versão 3.03), a partir da população total de estudantes com 8 e 9 anos, segundo dados coletados nas escolas urbanas em 2015. Foram adotados cinco parâmetros para o cálculo, que totalizaram uma amostra mínima de 366 crianças:

- (1) População total de estudantes com 8 e 9 anos de idade, matriculados no ano de 2015, nas escolas públicas e privadas da área urbana do município de Viçosa, Minas Gerais (N=1.464 crianças).
- (2) Prevalência de 50% para desfechos múltiplos;
- (3) Erro tolerável de 5%;
- (4) Nível de confiança de 95%;
- (5) Acréscimo de 10% para compensar perdas na coleta e 10% para cobertura dos fatores de confusão.

Foram coletados dados de 378 crianças. Para as análises ambientais no entorno dos domicílios, foram excluídas 11 crianças que não residiam na área urbana de Viçosa, resultando em uma amostra de 367 crianças analisadas.

5.2.3.2 Processo de amostragem

O processo de amostragem dos indivíduos foi realizado em duas etapas:

Primeira etapa: Amostragem casual estratificada - O número de crianças a ser amostrado em cada escola foi proporcional ao total de alunos existentes em cada uma, sendo calculado segundo a fórmula (TORRES; MAGNANINI; LUIZ, 2009):

$$n_A = \frac{n \times N_A}{N}$$

n_A = tamanho da amostra na escola A

n = tamanho da amostra calculado

N_A = número de alunos de 8 e 9 anos na escola A

N = total de alunos das escolas da cidade de Viçosa

Segunda etapa: A seleção dos alunos na escola foi realizada por sorteio, utilizando tabela de números aleatórios, até completar o total de alunos necessários das 24 escolas urbanas de Viçosa.

5.2.4 Treinamento da equipe e calibração

No início do estudo, todos os membros da equipe (nutricionistas) receberam treinamento quanto à padronização da aplicação dos questionários, dos inquéritos alimentares e da obtenção das medidas antropométricas.

Foram realizados cinco encontros para este treinamento. No primeiro, realizou-se a leitura do questionário e discutiu-se a forma padronizada a ser aplicada às crianças e seus pais. Em um segundo momento, foi discutida a estrutura do inquérito alimentar, a utilização do álbum fotográfico e a metodologia de investigação do consumo alimentar pelos entrevistadores.

Os outros três dias de treinamento foram destinados às aferições das medidas antropométricas, utilizando os mesmos equipamentos da coleta de dados. Todos os cinco membros da equipe PASE realizaram em triplicata as medidas de peso, estatura, perímetros da cintura, do quadril e do pescoço, em voluntários adultos, sendo a segunda e terceira medidas realizadas somente após a finalização da primeira de cada parte corporal. Numa etapa posterior, os dados obtidos das medidas antropométricas foram tabulados em uma planilha do

Microsoft Office Excel 2013 e as análises realizadas no programa SPSS versão 20.0. Foi avaliado o Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI) que varia entre 0 e 1, podendo ser interpretado da seguinte forma (Quadro 1):

Quadro 1. Interpretação em relação ao grau de concordância dos valores do Coeficiente de Correlação Intraclass (CCI).

Valores do CCI	Interpretação
$CCI < 0,4$	Pobre
$0,4 \leq CCI < 0,75$	Satisfatória
$CCI \geq 0,75$	Excelente

Fonte: FLEISS, 1981

Para a avaliação da reprodutibilidade das medidas entre os avaliadores, foi definido um membro da equipe com mais experiência e treinamento em antropometria como referência. Os demais foram comparados a este, e o que apresentou melhor correlação das medidas, foi selecionado para realizar as aferições antropométricas do estudo.

5.2.5 Estudo piloto

Após o treinamento dos pesquisadores em todas as etapas da pesquisa, foi realizado um estudo piloto no Centro Municipal de Educação Doutor Januário de Andrade Fontes do município de Viçosa-MG para testar a aplicação dos questionários, das medidas antropométricas e dos inquéritos alimentares com as crianças e os seus responsáveis. Nesse estudo piloto, foi realizada a seleção das crianças de mesma faixa etária (8 e 9 anos), de forma aleatória, correspondendo a 10% do total da amostra calculada ($n = 38$). As crianças selecionadas para o estudo piloto não foram incluídas na amostra final.

5.2.6 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada na Universidade Federal de Viçosa em três encontros no período de maio a dezembro de 2015. No primeiro, foi aplicado o primeiro recordatório de 24 horas (R24h) e os responsáveis pelas crianças responderam a um questionário semiestruturado com questões relativas aos dados socioeconômicos, demográficos e de estilo de vida (APÊNDICE C). A avaliação antropométrica, de composição corporal, da pressão arterial, coleta de sangue e aplicação do segundo R24h foram realizadas no segundo encontro.

No terceiro momento, foi realizado atendimento nutricional com os pais e as crianças, para a entrega dos resultados das avaliações com as respectivas orientações, bem como aplicado o terceiro R24h. Aqueles que apresentaram alterações nos exames e na composição corporal receberam orientação nutricional e foram encaminhados para os serviços públicos de saúde. Em todos os encontros, a participação da criança foi solicitada, sendo a aplicação dos questionários e toda a avaliação física realizadas por nutricionistas treinados. A Figura 3 apresenta o esquema da coleta de dados, para melhor compreensão das etapas.

5.2.7 Variáveis de estudo

5.2.7.1 Características demográficas, socioeconômicas, de estilo de vida e padrão alimentar

As variáveis sociodemográficas e de estilo de vida foram coletadas por meio de questionário padronizado, pré-codificado e pré-testado em estudo piloto pelos pesquisadores (APÊNDICE C).

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram: sexo, idade, anos de estudo materno, renda familiar *per capita* e se recebia algum benefício de algum programa governamental.

Foram avaliados aspectos de estilo de vida da criança, como a realização de atividade física fora da escola (sim ou não) e o tempo diário de tela (computador, celular, televisão, vídeo game, tablet), sendo os dois últimos baseados no estudo de Andaki (2010).

O comportamento sedentário foi avaliado com base no tempo de tela diário apresentado pela criança, que se refere ao "tempo sentado" e tem sido retratado como atividades que não aumentam o gasto energético substancialmente acima do nível de repouso, como permanecer sentado, assistir televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela, tais como *videogame*, celular, computador e *tablet* (SANTOS et al., 2013). O comportamento sedentário foi classificado em tempo de tela > 2 horas/dia, de acordo com *American Academy of Pediatrics* (2013).

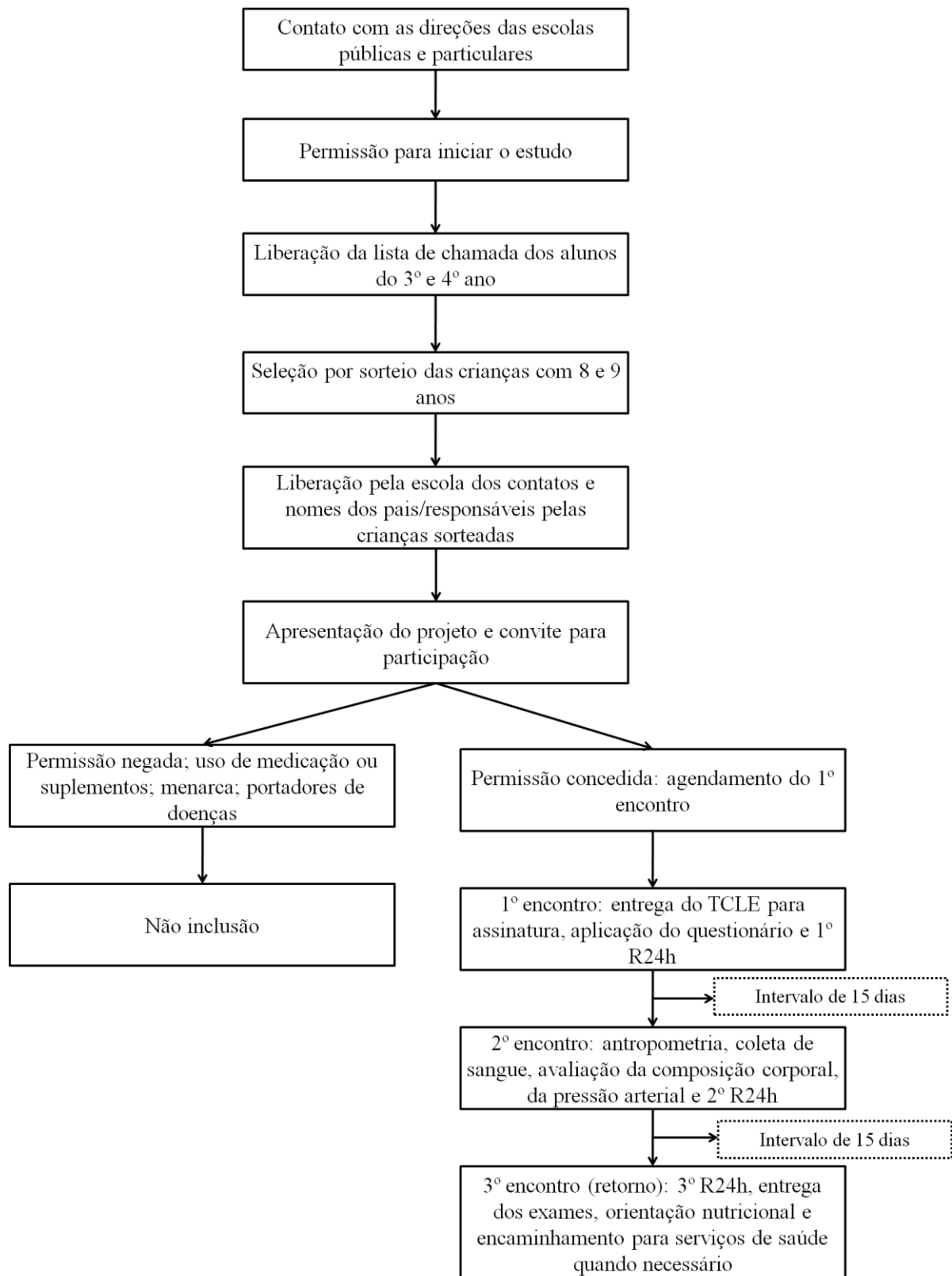


Figura 3. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE – Viçosa – MG – 2015.

Fonte: Elaborado pela autora.

O padrão alimentar industrializado foi identificado pelo método de análise fatorial por componentes principais (ACP), sendo caracterizado pelo maior consumo de alimentos ultraprocessados, como guloseimas doces e bebidas artificiais, conforme descrito por Rocha et al. (2019). Resumidamente, por meio da média de três recordatórios 24 horas (R24h), os alimentos foram mensurados e agrupados por semelhança nutricional e pela sua contribuição com a hipótese de relações dieta-doença. Determinados os componentes principais, os valores numéricos foram expressos em escores de consumo e calculados para cada criança avaliada (ROCHA et al., 2019).

5.2.7.2 Variáveis antropométricas

Nessa etapa foram avaliados: peso, estatura e índice de massa corporal por idade (IMC/I) das crianças (APÊNDICE D).

O peso das crianças foi obtido utilizando-se balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e sensibilidade de 50 g (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, USA). Todos foram pesados sem calçados e com o uso de roupas leves (JELLIFFE, 1968). A estatura foi aferida utilizando-se um estadiômetro vertical, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (Altuxata®, Belo Horizonte, MG, Brasil), de acordo com as normas preconizadas por Jelliffe (1968).

Com os dados obtidos de peso e estatura, foi calculado o índice de massa corporal (IMC) para a classificação do estado nutricional das crianças. O IMC foi classificado de acordo com o critério proposto pelo *International Obesity Task Force* (IOTF) (COLE et al., 2000). Foram obtidos o escore-z de estatura para idade (E/I) e IMC para idade (IMC/I) pelo *software* WHO *Anthro Plus* (OMS, 2009) e classificados segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007).

Além disso, foram avaliados o peso e a estatura da mãe para o cálculo do IMC materno.

5.2.7.3 Variáveis de composição corporal

Foi utilizado o método DXA para avaliação da composição corporal (Lunar Prodigy Advance; GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA), sendo o exame realizado na Divisão de Saúde da UFV. Este equipamento é considerado método de referência para

avaliação da composição corporal que, devido ao baixo nível de radiação, não oferece riscos à saúde (SOPHER; SHEN; PIETROBELLI, 2005).

Durante o “escaneamento”, a criança permaneceu em posição supina sobre a mesa e os raios foram emitidos e medidos por um detector discriminante de energia. O exame foi realizado por técnico especializado, utilizando o *software* do próprio equipamento para análise de composição corporal. As crianças seguiram protocolo estabelecido pelo laboratório para realização do exame, sendo necessário estar com roupa leve, sem brincos, pulseiras ou qualquer outro adorno de metal.

Foi avaliada o percentual de gordura corporal total (%GC) e o percentual de gordura na região androide. A gordura androide compreende a região entre as costelas e a pelve, sendo que a demarcação superior foi feita a 20% da distância da crista ilíaca e do pescoço, e a demarcação inferior feita acima da pelve (Figura 4) (MAZESS et al., 1990; STULTS-KOLEHMAINEN et al., 2013).

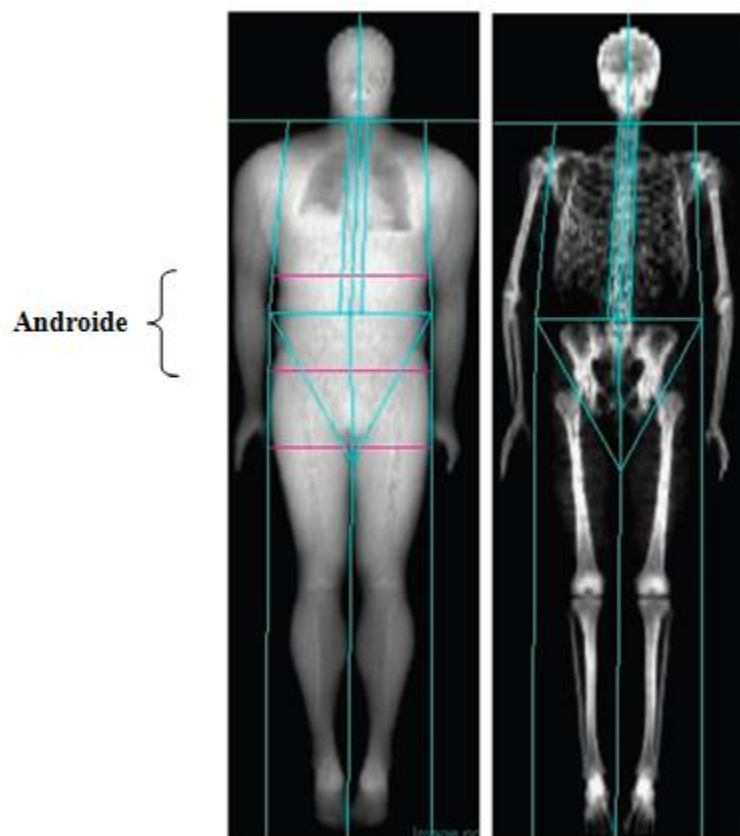


Figura 4. Demarcação da região androide obtida no escaneamento do DXA pelo *software* enCORE.

Fonte: Adaptado de Stults-Kolehmainen et al. (2013)

5.2.7.4 Variáveis bioquímicas

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa na região antecubital das crianças com 12 horas de jejum prévio. As amostras foram coletadas por profissionais treinados do Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV.

Foram dosados os seguintes marcadores inflamatórios: leptina, RBP4, adiponectina e quequerina. Também foram avaliados os seguintes marcadores de risco cardiometabólico: glicemia e insulina de jejum, HOMA-IR, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos.

A concentração de leptina sérica foi quantificada por kit comercial (KAP2281, DAsource®, Louvain-la-Neuve, Bélgica), com coeficientes de variação intra-ensaio <13,3% e inter-ensaio <12,7%, utilizando o método enzimaímunoensaio, de acordo com protocolos padronizados pelo laboratório Diagnósticos do Brasil.

Para dosagem da RBP4, adiponectina e quequerina plasmáticas foram utilizados kits do método *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) do tipo sanduíche (SEA929Hu, SEA605Hu e SEA945Hu, Cloud Clone Corp., Houston, TX, USA), com coeficientes de variação intra-ensaio <10% e inter-ensaio <12%, sendo realizada de acordo com protocolos padronizados no Laboratório Especializado em Análises Científicas (LEAC).

Glicemia, colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil) e dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China) no Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Os kits correspondentes foram utilizados seguindo-se os procedimentos indicados pelo fabricante. A dislipidemia foi classificada na presença de alteração em pelo menos um dos marcadores do perfil lipídico (EXPERT PANEL ON INTEGRATED GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR HEALTH AND RISK REDUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 2011).

A insulina de jejum foi determinada pelo método de imunoensaio de quimioluminescência no laboratório Diagnósticos do Brasil e quantificada pelo teste Elecsys Insulin®. A glicemia e insulinemia de jejum foram utilizadas para o cálculo do HOMA-IR, pela seguinte fórmula: glicemia de jejum (mmol/mL) x insulinemia de jejum (μU/mL)/22,5 (MATTHEWS et al., 1985). Crianças com valores de HOMA-IR ≥3,02 foram classificadas com resistência à insulina (SHASHAJ et al., 2016).

5.2.7.5 Pressão arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada pela equipe previamente treinada. Foi utilizado aparelho de insuflação automática (Omron® HEM 907 Veron Hills, Illinois, EUA) validado a partir do esfigmomanômetro de mercúrio (EL ASSAAD et al., 2002).

Antes da medida, a criança permaneceu em repouso por, pelo menos, cinco minutos, em ambiente tranquilo. A pressão arterial foi aferida três vezes em intervalos de, aproximadamente, cinco minutos, com a criança sentada e o braço direito no mesmo nível do coração. Foi utilizada a média das medidas para classificação.

Crianças com valores de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) superiores ao percentil 95, de acordo com o sexo, idade e percentil de estatura, foram consideradas hipertensas (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 2004).

5.3 Pesquisa sobre dados ambientais

5.3.1 Desenho e características do estudo

Trata-se de um estudo ecológico desenvolvido a partir do projeto “Levantamento de dados do ambiente construído da zona urbana de Viçosa (MG)”, realizado no período de dezembro de 2015 a julho de 2016, com informações de todas as escolas urbanas públicas e privadas, estabelecimentos de venda de alimentos, ambiente construído e social na área urbana de Viçosa – MG.

5.3.2 Caracterização do local de estudo

O município de Viçosa está localizado na mesorregião da Zona da Mata mineira, inserido no Planalto de Viçosa e compreende uma área deprimida entre o Planalto do Alto Rio Grande, na Serra da Mantiqueira, e prolongamentos da Serra de Caparaó (PREFEITURA MUNICIPAL DE VIÇOSA, 2013). Atualmente o município é formado por quatro distritos: sede, Silvestre, São José do Triunfo e Cachoeira de Santa Cruz (PREFEITURA MUNICIPAL DE VIÇOSA, 2013).

Viçosa caracteriza-se por estar no meio de um vale montanhoso e com relevo predominantemente acidentado. O centro da cidade encontra-se a uma altitude de 649 metros acima do nível do mar, o distrito de São José do Triunfo a 674 metros e o distrito de Cachoeira de Santa Cruz a 703 metros (MAGALHÃES et al., 2012). Segundo a classificação climática de Köppen-Geiger, o clima da região é tropical de altitude, com verão chuvoso e temperaturas amenas (PREFEITURA MUNICIPAL DE VIÇOSA, 2013). Além disso, é considerada uma cidade universitária e apresenta, predominantemente, atividades econômicas urbanas quando comparadas às agrícolas, destacando-se o papel do setor terciário tendo como principal atividade econômica os comércios e serviços (PEREIRA, 2005).

O município é composto por 110 setores censitários, dos quais 99 são urbanos e 11 são rurais (IBGE, 2010b). A área de abrangência do estudo foram todos os setores censitários da área urbana de Viçosa – MG (Figura 5).

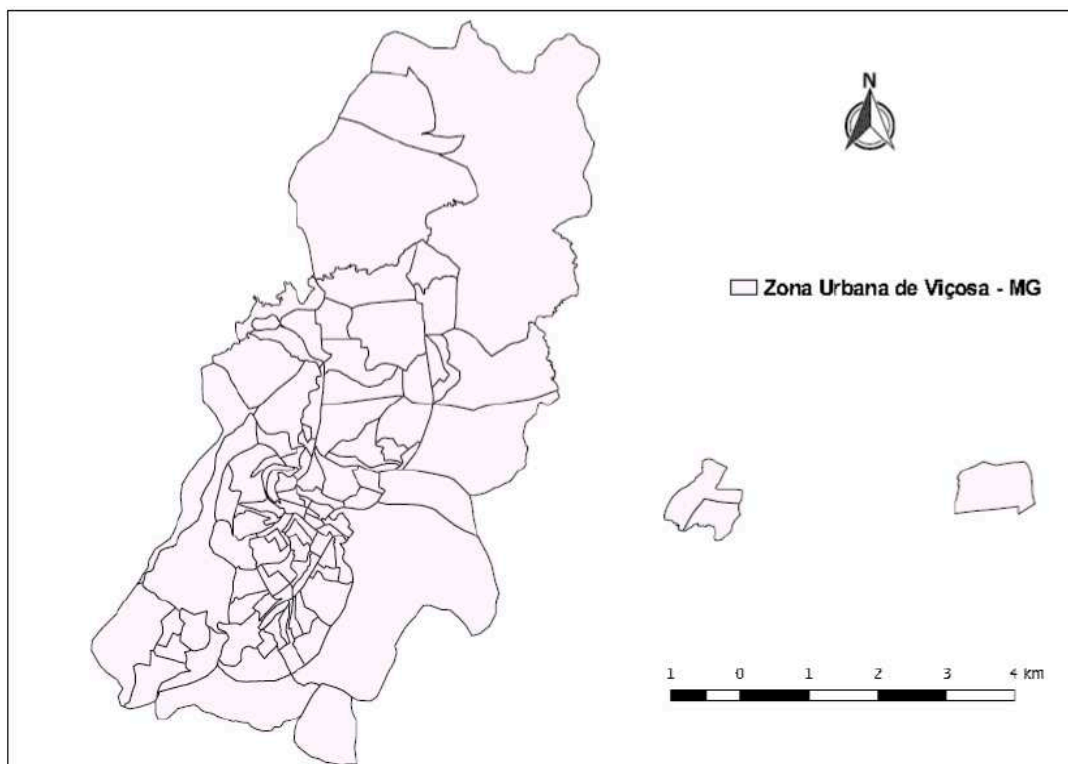


Figura 5. Setores censitários urbanos do município de Viçosa - MG.

Fonte: NOVAES (2018)

5.3.3 Coleta de dados

5.3.3.1 Escolas

Os dados de todas as 24 escolas urbanas públicas e privadas de Viçosa – MG que atendiam a faixa etária de 8 e 9 anos foram fornecidos pela Secretaria Municipal de Educação, contendo informações sobre o nome, o endereço completo, o tipo de escola (federal, estadual, municipal, filantrópica ou privada) e os níveis de ensino (educação infantil, ensino fundamental e ensino médio). Também foi avaliado se a escola estava localizada em uma área central ou periférica do município.

Os endereços das escolas foram geocodificados, sendo pesquisados por meio do uso do serviço *online* de pesquisa Google Maps (<https://www.google.com.br/maps?hl=pt-BR>) sendo, assim, obtidas as coordenadas geográficas (latitude e longitude).

Os dados foram trabalhados no Sistema de Coordenadas Planas, Sistema Universal Transverso de Mercator (UTM), fuso 23S, *datum* SIRGAS 2000, por meio do uso do software ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA).

5.3.3.2 Domicílios

Com o objetivo de fazer a união do banco de dados individuais com as variáveis ambientais, os endereços dos domicílios das crianças do estudo PASE foram geocodificados, sendo pesquisados por meio do uso do serviço *online* de pesquisa Google Maps (<https://www.google.com.br/maps?hl=pt-BR>) sendo, assim, obtidas as coordenadas geográficas (latitude e longitude).

Os dados foram trabalhados no Sistema de Coordenadas Planas, Sistema Universal Transverso de Mercator (UTM), fuso 23S, *datum* SIRGAS 2000, por meio do uso do *software* ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA).

5.3.3.3 Ambiente construído

A presença de estruturas para a prática de atividade física foi avaliada de forma objetiva. Anteriormente à coleta dos dados, realizou-se um estudo piloto na região central do município de Viçosa-MG, quando foi observada a dinâmica da obtenção de dados e a

viabilidade da aplicação dos questionários utilizados. A equipe de pesquisadores foi composta por quinze integrantes devidamente treinados, incluindo estudantes de graduação e pós-graduação dos cursos de Nutrição e Educação Física da Universidade Federal de Viçosa (UFV), sob coordenação de docentes do Departamento de Nutrição e Saúde. Em posse dos mapas de setores censitários urbanos, os pesquisadores percorreram, em duplas, todas as ruas de cada setor. Durante o trajeto, os pesquisadores identificaram a presença de estruturas para a prática de atividade física e utilizaram o instrumento “*Physical Activity Resource Assessment*” (PARA) (LEE et al., 2005), adaptado à realidade brasileira (ANEXO C). Foram identificados e analisados 23 locais públicos para atividade física e/ou de lazer (praças e locais para a prática de caminhada) no município, sendo que todos estavam em funcionamento no ano de 2015.

Para se avaliarem os espaços arborizados foram utilizados dados georreferenciados de setores censitários do Censo 2010 disponibilizados pelo IBGE (2010b). A presença de espaços arborizados foi verificada mediante a presença de árvore na face da quadra em trabalho ou na sua face confrontante ou no canteiro central, se existia arborização, ou seja, existia árvore ao longo da calçada/passeio e/ou em canteiro que divide pistas de um mesmo logradouro, mesmo que apenas em parte. Considerou-se também a arborização quando existente em logradouros sem pavimentação e/ou sem calçada/passeio (IBGE, 2010c). O percentual de presença de espaços arborizados no setor censitário foi calculado dividindo-se o total de domicílios que possuíam a característica pelo total de domicílios do setor e, a seguir, multiplicando por 100.

Foi utilizado o índice de caminhabilidade proposto por VEGI et al. (2020), o qual considera a soma dos escores-z da densidade residencial, presença de calçadas, densidade comercial, presença de iluminação pública e a densidade de interseções entre as ruas (conectividade). Para se obter a densidade residencial, foi obtido o número de domicílios de cada setor censitário, dividido pelo total de quilômetros de rua de cada setor censitário. Para densidade comercial, foram excluídas garagens, depósitos, lotes vagos, lojas/cômodos vagos e construções e os comércios agropecuários. Após esse procedimento, o número total de comércios também foi dividido pelo total de quilômetros de rua de cada setor censitário (VEGI et al., 2020). Para se obter a conectividade de ruas foi necessário, antes, calcular o comprimento delas. A malha de ruas do município foi obtida por meio do projeto Open Street Map (OSM, 2018), que possui o mapeamento digital gratuito de todo o mundo. Para o cálculo do comprimento de rua, foram excluídas estradas expressas, caminhos rurais e outros

caminhos não comumente utilizados por pedestres e, posteriormente, foi obtida a soma do comprimento em quilômetros de todas as ruas dentro de cada setor censitário. A partir da malha de ruas, foram contabilizadas todas as conexões entre elas com número de nós reais (nós que estão em interseções de quatro vias ou três vias, e não ruas sem saída). Essa contagem foi dividida pelo comprimento de ruas de cada setor a fim de se obter uma medida de conectividade de ruas. As presenças de calçadas e iluminação foram obtidas a partir dos dados georreferenciados do Censo 2010. Os recenseadores avaliaram se, na face da quadra da residência, existia calçada/passeio, ou seja, caminho calçado ou pavimentado, destinado à circulação de pedestres. Semelhantemente, pesquisaram se na face da quadra em trabalho ou na sua face confrontante, existia pelo menos um ponto fixo (poste) de iluminação pública (IBGE, 2010c). Para se determinar a presença de calçadas e iluminação, dividiu-se o total de domicílios que tinham a característica, pelo total de domicílios do setor multiplicando-se o valor obtido por 100 (VEGI et al., 2020).

5.3.3.4 Ambiente social

As informações sobre crimes violentos e acidentes de trânsito no ano de 2015 em Viçosa foram fornecidas pela Secretaria de Segurança Pública do Estado de Minas Gerais. Para cada ocorrência relatada, foram obtidos o tipo de crime (homicídio, estupro, extorsão, lesão corporal, roubo, furto, sequestro e cárcere privado), acidente de trânsito com ou sem vítima, e suas coordenadas geográficas (latitude e longitude).

A renda da vizinhança foi obtida a partir dos dados georreferenciados de setores censitários do Censo 2010 disponibilizados pelo IBGE (2010b).

5.3.3.5 Disponibilidade de estabelecimentos de venda de alimentos

A disponibilidade de estabelecimentos de venda de alimentos foi avaliada de forma objetiva, sendo os dados coletados pelo mesmo grupo de pesquisadores, conforme descrito anteriormente para as estruturas para a prática de atividade física. Durante o trajeto, os pesquisadores identificaram a presença de estabelecimentos destinados à venda de alimentos. Uma vez identificado o estabelecimento, o pesquisador realizou a anotação do endereço completo (tipo de logradouro; nome do logradouro; número; bairro e setor censitário) e o

nome fantasia do estabelecimento e procedeu o preenchimento do questionário específico para cada tipo de estabelecimento em questão.

O instrumento de avaliação objetiva dos estabelecimentos destinados à venda de alimentos foi composto por quatro tipos de questionários, sendo eles: (1) Instrumento de avaliação objetiva de estabelecimentos de venda de alimentos para consumo em domicílio (ANEXO D); (2) Instrumento de avaliação objetiva de estabelecimentos de venda de alimentos para consumo imediato (ANEXO E); (3) Instrumento de avaliação objetiva de comércios ambulantes (ANEXO F); (4) Instrumento de avaliação objetiva de feiras livres (ANEXO G). Tais questionários foram propostos a partir da adaptação de instrumento desenvolvido para a realidade brasileira (DURAN et al., 2013), conforme descrito por Almeida (2017).

Com base na coleta de dados, foram identificados 656 estabelecimentos de venda de alimentos. Para este trabalho, foram considerados apenas os estabelecimentos em funcionamento no ano de 2015 (período de coleta de dados individuais do estudo PASE), sendo essa informação obtida por meio do instrumento preenchido pelos pesquisadores, resultando em 612 estabelecimentos.

Os estabelecimentos de venda de alimentos foram classificados de acordo com a proposta do Estudo Técnico “Mapeando Desertos Alimentares no Brasil”, que considera o grau de processamento dos alimentos comercializados e as regiões e estados brasileiros, sendo classificados *a priori* da seguinte forma: (a) Predominantemente *in natura*: estabelecimentos onde a aquisição de alimentos *in natura* ou minimamente processados representa mais de 50% da aquisição total, ou seja, nesses estabelecimentos há uma predominância de aquisição de produtos saudáveis (peixarias, açougues e hortifrutigranjeiros); (b) Predominantemente ultraprocessados: estabelecimentos onde a aquisição de alimentos ultraprocessados representa mais de 50% da aquisição total, ou seja, nesses estabelecimentos há uma predominância de aquisição de produtos não saudáveis (lanchonetes, lojas de conveniência, varejistas de doces e bares); (c) Mistos: estabelecimentos onde há predominância de aquisição de preparações culinárias ou alimentos processados ou onde não há predominância de aquisição de alimentos *in natura*/minimamente processados nem de alimentos ultraprocessados (supermercados, mercearias, restaurantes, padarias e varejistas de laticínios) (CAISAN, 2018). Para este estudo, foram analisados apenas os estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados disponíveis no município, sendo eles: lojas de

conveniência, bares, bombonieres, distribuidoras de bebidas, lanchonetes e cafeterias, sorveterias e ambulantes de alimentos não saudáveis.

5.3.3.6 Geocodificação dos dados

As coordenadas geográficas (latitude e longitude) das escolas, domicílios, estabelecimentos de venda de alimentos e espaços públicos para atividade física e/ou de lazer foram obtidas a partir dos seus endereços por meio do uso do serviço *online* de pesquisa Google Maps (<https://www.google.com.br/maps?hl=pt-BR>). Os dados foram coletados em configuração de Sistema de Coordenadas Geográficas WGS 84 e, posteriormente, transformados para o Sistema de Coordenadas Projetadas, Sistema Universal Transverso de Mercator (UTM), fuso 23S, *datum* SIRGAS 2000, por meio do uso do *software* ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA).

5.3.4 Caracterização dos fatores ambientais no entorno das escolas e domicílios

A medida do entorno utilizada para avaliar os fatores ambientais no entorno das escolas e dos domicílios foi o *buffer*. Tomando como ponto central cada escola e domicílio, foram construídos *buffers network* de 400 metros, utilizando o *software* ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA). O *buffer network* considera o trajeto percorrido de forma mais realista, considerando a interseção de ruas e diferentes rotas a serem realizadas (CHAIX et al., 2009; CHARREIRE et al., 2010). Alguns estudos mostraram que o *buffer* de 400 metros corresponde a 5 minutos de caminhada (DAY, PEARCE, 2011; SMITH et al., 2013).

A partir da criação dos *buffers*, foi possível contabilizar o número e obter a densidade por 1000 habitantes dos espaços para atividade física e/ou de lazer, criminalidade e acidentes de trânsito, e dos estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados no entorno das escolas e domicílios. Para as demais variáveis, foram obtidas as médias dos valores dos setores censitários inseridos em cada *buffer* no entorno das escolas e domicílios.

5.4 Variáveis de estudo

Diferentes variáveis foram investigadas neste estudo com vistas ao atendimento dos objetivos de cada artigo, sendo essas sumarizadas no Quadro 2.

Para fins de análises, as características ambientais foram categorizadas adotando-se como ponto de corte o percentil 50, sendo que foram considerados como maiores densidades os valores acima e, como menores densidades, os valores abaixo ou iguais ao percentil 50.

Quadro 2. Variáveis de estudo de acordo com cada artigo original.

		Variáveis	Tipo	Classificação
Artigo original 1	Dependente	PAS e PAD Glicemia de jejum (mg/dL) HOMA-IR Colesterol total (mg/dL) HDL-c (mg/dL) LDL-c (mg/dL) Triglicerídeo (mg/dL)	Dicotômicas e contínuas	Hipertensão arterial: PAS e/ou PAD > P95 ¹ HOMA-IR: $\geq 3,02^2$ Colesterol total ≥ 200 mg/dL ³ HDL-c < 40 mg/dL ³ LDL-c ≥ 130 mg/dL ³ Triglicerídeo ≥ 100 mg/dL ³
	Independente	Leptina (ng/mL) RBP4 (μ g/mL) Adiponectina (μ g/mL) Quemerina (ng/mL)	Ordinais e contínuas	Quintos
	Ajuste	Idade (anos) Sexo Tempo de tela Renda <i>per capita</i> (R\$) Gordura corporal total (%)	Contínua Dicotômica Dicotômica Contínua Contínua	- Feminino/Masculino >2 horas: inadequado ⁴ - -
Artigo original 2	Dependente	Gordura corporal total (%) Gordura androide (%) Leptina (ng/mL) RBP4 (μ g/mL) Adiponectina (μ g/mL) Quemerina (ng/mL)	Contínuas	-
	Independente	Estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados Espaços públicos para atividade física e/ou lazer Espaços arborizados Caminhabilidade Acidentes de trânsito Criminalidade	Dicotômicas	>P50: maior densidade $\leq$ P50: menor densidade
	Ajuste	Idade (anos) Sexo Renda <i>per capita</i> (R\$) Anos de estudo materno (anos) Renda da vizinhança (R\$) Localização da escola	Contínua Dicotômica Contínua Contínua Contínua Dicotômica	- Feminino/Masculino - - - Central/Periferia

Artigo original 3	Dependente	Gordura corporal total (%) Leptina (ng/mL) Adiponectina (µg/mL)	Contínuas	-
	Independente	Ambiente obesogênico (estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados, acidentes de trânsito, criminalidade e caminhabilidade) Ambiente leptogênico (espaços públicos para atividade física e/ou lazer, espaços arborizados e renda da vizinhança)	Dicotômicas	>P50: maior densidade ≤P50: menor densidade
	Mediador	Atividade física fora da escola Padrão alimentar industrializado (escore-z) IMC materno (kg/m ²) Gordura corporal total (%)*	Dicotômica Contínua Contínua Contínua	Sim/Não - - -
	Ajuste	Sexo Condição socioeconômica (renda <i>per capita</i> , anos de estudo materno e benefício de programa governamental)	Dicotômica Contínua Contínua Dicotômica	Feminino/Masculino - - Sim/Não

HOMA-IR: *homeostatic model assessment for insulin resistance*; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; RBP4: *retinol-binding protein 4*; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; P50: percentil 50; P95: percentil 95. *Acrescentada quando as variáveis dependentes ou independentes eram as adipocinas. ¹National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004); ²SHASHAJ et al. (2016); ³Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, & National Heart, Lung, and Blood Institute (2011); ⁴American Academy of Pediatrics (2013).

5.5 Análises estatísticas

Os bancos de dados foram digitados e armazenados no *Microsoft Office Excel* 2013. As análises descritivas e inferenciais foram realizadas no *software* Stata versão 14.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) e no Mplus versão 8.2 (Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, USA). Para as análises espaciais, foi utilizado o *software* ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA). Para todos os testes de hipóteses, foi considerado o nível de significância estatística de 5%

5.5.1 Artigo original 1

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências relativas (%), enquanto as variáveis contínuas em média ± desvio padrão (DP). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Foi realizada a comparação da distribuição dos desfechos por categorias de covariáveis usando média $\pm$ DP. Para exposições ordinais, os testes de tendências lineares foram derivados de modelos de regressão linear com os marcadores de risco cardiometabólico como desfechos contínuos e uma variável que representa categorias ordinais da covariável como um preditor contínuo. Para sexo e tempo de tela, usamos o teste de Mann-Whitney. Também foram comparadas as concentrações de adipocinas de acordo com os fatores de risco cardiometabólico (sobrepeso/obesidade, dislipidemias, resistência à insulina e hipertensão) usando o teste de Mann-Whitney.

As distribuições dos desfechos por categorias de adipocinas foram comparadas, usando diferenças médias e intervalos de confiança de 95% (IC95%) de modelos não ajustados (Modelo 1) e modelos de regressão linear múltipla ajustados para idade, sexo, tempo de tela e renda per capita (Modelo 2). Por fim, o %GC foi adicionado ao modelo múltiplo (Modelo 3). Também estimamos diferenças médias não ajustadas e ajustadas e seus respectivos IC95% para os marcadores de risco cardiometabólico a cada aumento de uma unidade no DP das concentrações de adipocina. As variáveis de ajuste foram selecionadas com base na literatura e as estimativas robustas da variância foram especificadas em todos os modelos, as quais são consistentes com heterocedasticidade e não-normalidade (WHITE, 1980).

5.5.2 Artigo original 2

A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A análise descritiva dos dados individuais e ambientais foi realizada por meio do cálculo de distribuições de frequência para variáveis categóricas, média e DP ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas.

Mapas coropléticos foram criados para visualizar a distribuição espacial das escolas de acordo com a localização (centro ou periferia) e as densidades das características ambientais no entorno das escolas de acordo com o percentil 50.

Para testar as associações, foram utilizados modelos de regressão linear por meio das equações de estimativa generalizadas (GEE, do inglês *Generalized Estimating Equations*), que considera o efeito agregado dos indivíduos (escolas). Utilizou-se a matriz de correlação *exchangeable*, recomendada quando as observações são agrupadas em alguma estrutura específica, assumindo que a correlação das observações entre os indivíduos de um grupo é a

mesma (HANLEY et al., 2003). O método de regressão GEE é utilizado quando se deseja avaliar a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes em contexto populacional. Os modelos tradicionais de regressão têm como suposição a independência entre os sujeitos observados. Entretanto, quando os indivíduos estão agrupados, a suposição de independência é violada (AGRANONIK, 2009).

As associações foram estimadas pelo coeficiente β e seus respectivos IC95%. Além disso, foram verificadas as colinearidades entre as variáveis e valor de QIC (*Quasilikelihood under the Independence model Criterion*), método específico da regressão GEE para seleção dos melhores modelos.

5.5.3 Artigo original 3

A análise descritiva foi realizada calculando as distribuições de frequência para variáveis categóricas e mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os testes de Mann-Whitney e qui-quadrado de Pearson foram usados para comparar as variáveis contínuas e categóricas de acordo com o sexo, respectivamente.

A Figura 6 mostra o modelo teórico híbrido inicial de equações estruturais. De acordo com a revisão de literatura, inicialmente o ambiente obesogênico seria composto pelas variáveis estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados, acidentes de trânsito e crime; ao passo que o ambiente leptogênico seria composto pela caminhabilidade, espaços públicos para prática de atividade física/lazer, espaços arborizados e renda da vizinhança. O ambiente obesogênico e o leptogênico ocuparam uma posição distal, influenciando o padrão alimentar industrializado, IMC materno e a realização de atividade física fora da escola. No modelo, foi considerado que tanto o ambiente obesogênico quanto o leptogênico podem apresentar um efeito direto no %GC e nas adipocinas. Ademais, o ambiente pode ter um efeito indireto no %GC, sendo mediado pelo padrão alimentar industrializado, IMC materno e a realização de atividade física fora da escola. O %GC também foi considerado uma variável mediadora no efeito entre o ambiente obesogênico/leptogênico e as adipocinas.

Variáveis latentes são constructos hipotéticos que não são diretamente observáveis e que podem ser inferidos indiretamente a partir de indicadores (variáveis observadas) (KLINE, 2016). As variáveis latentes foram validadas com análises exploratórias e confirmatórias. A

avaliação exploratória foi realizada por meio da ACP, obtendo-se o índice de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) como medida de adequação da análise fatorial, sendo valores entre 0,5 e 1,0 considerados aceitáveis para este índice (HAIR et al., 2009). Na análise de estimativas padronizadas para a construção de variáveis latentes, uma carga fatorial maior que 0,4 e um valor de $p < 0,05$ foram considerados indicativos de que a correlação entre a variável observada e a latente apresentava uma magnitude moderadamente alta (KLINE, 2016). Após análise confirmatória, foram obtidas variáveis latentes para o ambiente obesogênico e o leptogênico a partir de variáveis ambientais observadas e categorizadas de acordo com o percentil 50 da amostra, sendo elas:

- Ambiente obesogênico: estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados, acidentes de trânsito, criminalidade e caminhabilidade.
- Ambiente leptogênico: espaços públicos para prática de atividade física/lazer, espaços arborizados e renda da vizinhança.

As estimativas foram obtidas usando o método dos mínimos quadrados ponderados, ajustado pela média e variância - WLSMV (*Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted*), o qual é aplicado a variáveis categóricas, robusto na ausência de normalidade e imputa dados ausentes usando todas as informações possíveis, assumindo que o padrão de perda foi por acaso (FIML - *Full Information Maximum estimate Likelihood*) (KLINE, 2016). Foi utilizada a parametrização *theta* para controlar as diferenças nas variâncias residuais (MUTHÉN; MUTHÉN, 2010).

Os modelos foram ajustados pelo sexo e pela variável latente condição socioeconômica, a qual foi composta pela renda per capita, escolaridade materna e se a família recebia benefício de programa governamental. Assim como as variáveis ambientais, a variável condição socioeconômica também foi validada de acordo com todos os procedimentos já citados.

Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo híbrido de equações estruturais, foram considerados os seguintes critérios: teste de qui-quadrado com valor de $p > 0,05$; erro quadrático médio de aproximação (RMSEA - *root-mean-square error of approximation*) com valores inferiores a 0,08; valores do índice de ajuste comparativo (CFI - *comparative fit index*) e do índice de Tucker Lewis (TLI - *Tucker Lewis index*) próximos ou superiores a 0,95; valor médio ponderado do quadrado médio residual (SRMR - *standardized root mean square residual*) menor que 1 (WANG; WANG, 2012).

O comando *modindices* foi utilizado para calcular os índices de modificação, com o objetivo de obter sugestões de modificações nas hipóteses iniciais. Para realizar as mudanças, foram considerados a plausibilidade teórica e valores dos índices de modificação iguais ou superiores a 10 (KLINE, 2016; WANG; WANG, 2012). No modelo final, foram avaliados todos os efeitos diretos e indiretos das variáveis latentes e observadas.

Também foi realizada a análise de sensibilidade para verificar a robustez das associações em todos os modelos, com as variáveis sendo testadas de diferentes formas: 1º: o %GC foi categorizado em terços da amostra; 2º: o %GC foi substituído pelo % gordura androide, sendo testado de forma contínua e categorizado em terços; 3º: as adipocinas foram categorizadas em quintos da amostra; 4ª: as variáveis renda *per capita* (em terços) e escolaridade materna (<4 anos, 5-8 anos, 9-11 anos e ≥ 12 anos) também foram testadas de forma categorizada.

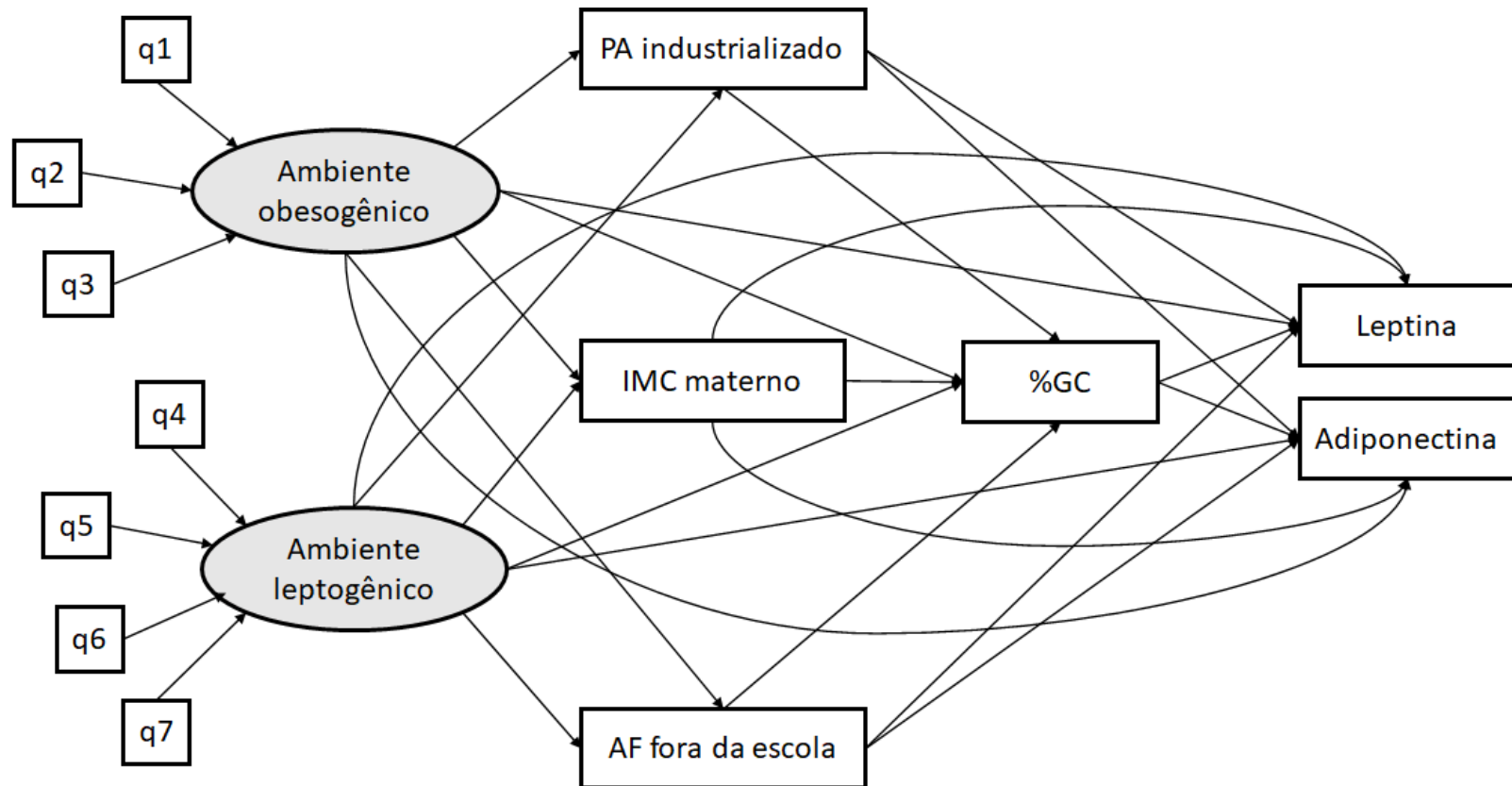


Figura 6. Modelo teórico inicial de equações estruturais para o efeito do ambiente obesogênico e do leptogênico na gordura corporal e nas adipocinas em crianças. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.

Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: %GC: gordura corporal; AF: atividade física; IMC: índice de massa corporal; PA: padrão alimentar; q1: estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados; q2: acidentes de trânsito; q3: criminalidade; q4: caminhabilidade; q5: espaços públicos para prática de atividade física/lazer; q6: espaços arborizados; q7: renda da vizinhança.

5.6 Aspectos éticos

O projeto “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, processo nº 663.171/2014 (ANEXO A). Essa investigação também foi aprovada pela Secretaria Municipal de Educação, Superintendência Regional de Ensino e direção das escolas. Os participantes do estudo, bem como seus responsáveis, foram informados sobre os objetivos do trabalho e os pais/responsáveis assinaram o TCLE, autorizando a participação da criança (APÊNDICE B).

Finalizadas as etapas do estudo, as crianças receberam retorno individual dos exames e das avaliações realizadas, com orientações nutricionais para a melhoria dos hábitos alimentares e das condições de saúde, conforme necessário. Aquelas que apresentaram alguma alteração bioquímica e clínica foram encaminhadas para serviços especializados de saúde.

A pesquisa “Levantamento de dados do ambiente construído da zona urbana de Viçosa (MG)” também foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV (parecer nº: 1.821.618/2016) (ANEXO B).

Os resultados deste estudo também serão apresentados a todos os gestores municipais envolvidos em ações de promoção da saúde no município de Viçosa-MG, com o objetivo de conscientizá-los sobre a melhoria necessária de todos os problemas encontrados no ambiente urbano, envolvidos na etiologia da obesidade e da inflamação subclínica associada na infância.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados e discutidos no formato de três artigos originais:

- ✓ **Artigo original 1:** Pro- and anti-inflammatory adipokines are associated with cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren
- ✓ **Artigo original 2:** Obesogenic environment around schools is associated with body adiposity and low-grade inflammation among Brazilian children
- ✓ **Artigo original 3:** Obesogenic and leptogenic environments around household, body adiposity and low-grade inflammation among Brazilian children: an approach with structural equation models

6.1 Artigo original 1

Pro- and anti-inflammatory adipokines are associated with cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren

Artigo publicado *online* e impresso na *European Journal of Pediatrics* (Qualis Quadriênio 2013-2016: B1).

Referência: FILGUEIRAS, M. S.; PESSOA, M. C.; BRESSAN, J.; ALBUQUERQUE, F. M.; SUHETT, L. G.; SILVA, M. A.; NOVAES, J. F. Pro- and anti-inflammatory adipokines are associated with cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren. **European Journal of Pediatrics**, v.180, n.9, p.2931–2941, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04040-z>



Pro- and anti-inflammatory adipokines are associated with cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren

Mariana De Santis Filgueiras¹ • Milene Cristine Pessoa² • Josefina Bressan¹ • Fernanda Martins de Albuquerque¹ • Lara Gomes Suhett¹ • Mariane Alves Silva¹ • Juliana Farias de Novaes¹

Received: 28 October 2020 / Revised: 16 March 2021 / Accepted: 21 March 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Pro- and anti-inflammatory adipokines have been regarded as potential markers of obesity and cardiometabolic comorbidities. However, few studies have evaluated this association in children. We aimed to evaluate the relationship between adipokine concentrations and cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren. This was a cross-sectional study with 378 children aged 8–9 years from Viçosa, Minas Gerais, Brazil. We measured adipokines (leptin, retinol-binding protein 4, adiponectin, and chemerin) and cardiometabolic risk markers (fasting glucose, HOMA-IR, lipid profile, and blood pressure). Cardiometabolic risk markers were compared by quintiles of adipokines with linear regression adjusted for potential confounders. Leptin was positively associated with diastolic blood pressure ($P = 0.03$) and HOMA-IR ($P = 0.01$), and retinol-binding protein 4 was positively associated with total cholesterol ($P = 0.04$). Each standard deviation of leptin and retinol-binding protein 4 was associated to, respectively, a 0.1 (95%CI: 0.1; 0.2), 0.3 (95%CI: 0.1; 0.6), and 2.5 (95%CI: 0.1; 4.9) units increase in diastolic blood pressure, HOMA-IR, and total cholesterol. Adiponectin was negatively associated with diastolic blood pressure ($P = 0.01$) and HOMA-IR ($P = 0.01$), and chemerin was negatively associated with glucose ($P = 0.001$). Each standard deviation of adiponectin and chemerin was associated to, respectively, a -0.1 (95%CI: -0.2 ; -0.1), -0.2 (95%CI: -0.3 ; -0.1), and -1.2 (95%CI: -1.9 ; -0.5) units decrease in diastolic blood pressure, HOMA-IR, and glucose.

Conclusion: Pro- and anti-inflammatory adipokines were positively and negatively associated with cardiometabolic risk markers, respectively, among schoolchildren, indicating this relationship may be identified at earlier ages.

What is Known:

- Although leptin, retinol-binding protein 4, and adiponectin are well-known adipokines, a consensus regarding their relationship with cardiometabolic risk markers, especially in schoolchildren, has not yet been reached.
- Chemerin is an adipokine that has been studied recently. Yet, due to its dependence on the target cell type, its functions are still a controversial topic.

What is New:

- Leptin was positively associated with diastolic blood pressure and HOMA-IR, and retinol-binding protein 4 was positively associated with total cholesterol.
- Adiponectin was negatively associated with diastolic blood pressure and HOMA-IR, and chemerin was negatively associated with glucose.

Communicated by Gregorio Paolo Milani

✉ Mariana De Santis Filgueiras
 mdsfilgueiras@gmail.com

Milene Cristine Pessoa
 milene Pessoa@gmail.com

Josefina Bressan
 jbrm@ufv.br

Fernanda Martins de Albuquerque
 nutrifernandaalbuquerque@gmail.com

Lara Gomes Suhett
 nutrilarasuhett@gmail.com

Mariane Alves Silva
 mariane.nutricaoufv@gmail.com

Juliana Farias de Novaes
 jnovaes@ufv.br

¹ Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa, Av. P.H. Rolfs s/n, Centro de Ciências Biológicas II, Campus Universitário, Viçosa, Minas Gerais 36570-900, Brazil

² Department of Nutrition, Nursing School, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 Sala 201, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

Keywords Adipokines · Inflammation · Adiposity · Blood pressure · Dyslipidemias · Insulin resistance

Introduction

Childhood obesity is a worldwide public health issue, as the excessive accumulation of adipose tissue can negatively impact the children's health [1]. The amount of adipose tissue influences the profiles of adipokines [2], such as leptin, retinol-binding protein 4 (RBP4), adiponectin, and chemerin. Studies with children and adolescents have verified associations of obesity with higher concentrations of leptin [3], RBP4 [4], and chemerin [5], as well as lower adiponectin concentrations [6].

Due to their central role in metabolism and energy expenditure, pro- and anti-inflammatory adipokines might be potential markers of cardiometabolic conditions [7, 8]. Although some studies with children and adolescents indicated that leptin, RBP4, and adiponectin were good markers for insulin resistance [9–11], metabolic syndrome [12], dyslipidemia [9], and hypertension [9, 13, 14], others suggested the opposite [15, 16].

Chemerin is an adipokine that has been studied recently. Yet, its functions still generate controversy, as chemerin's active form depends on the target cell type [17]. Experimental studies with cells and animals demonstrated that chemerin may have pro- and anti-inflammatory effects on muscles [18] and adipocytes [19], respectively. However, research involving children and adolescents remains scarce, and reports positive association of chemerin with markers of inflammation and endothelial activation [5], as well as with insulin concentration [20].

Considering that only a few studies have investigated adipokines in children, the purpose of this study was to evaluate the association between adipokine concentrations and cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren. We hypothesized that pro- and anti-inflammatory adipokines are positively and negatively associated with higher cardiometabolic risk, respectively.

Methods

Participants and study design

This was a cross-sectional study conducted with children aged 8 and 9 years from Viçosa, a city within the *Zona da Mata* region in the state of Minas Gerais, Brazil, 227 km distant from Belo Horizonte. According to the 2010 Census, the city had an area of 299 km² and 72,244 inhabitants, of whom 93.2% lived in the urban area [21].

The participants were obtained from the Schoolchildren Health Assessment Survey (*Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar*, PASE, in Portuguese), an investigation that aimed to assess the cardiovascular health of children from Viçosa. In 2015, the city had 17 public and 7 private schools in the urban area that attended children aged 8 and 9 years, with a total of 1464 enrolled children.

Sample calculation, sampling process, and non-inclusion criteria have been previously described [22, 23]. In short, 378 children were selected by stratified random sampling. Children with health conditions that influenced their nutritional status or body composition, with reported chronic use of medicine that affected the glucose and/or lipid metabolism, and/or whose parents/guardians could not be reached after three call attempts, were not included in the study.

This study was conducted according to the guidelines established by the Declaration of Helsinki. All the procedures involving study participants were approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV, in Portuguese) (reference number 663.171/2014), as well as by the Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals. Written informed consent was obtained from all parents/guardians.

Adipokines

In a 12-h fast, the blood samples were collected by venipuncture in the antecubital region at the UFV Health Center's clinical analysis sector. The serum and plasma were separated and stored in 1.5-ml Eppendorf tubes at -80°C . We analyzed leptin, RBP4, adiponectin, and chemerin, in duplicate.

Serum leptin was measured by enzyme immunoassay method, with coefficient of variation intra-assay <13.3% and inter-assay <12.7% (KAP2281, DIAsource®, Louvain-la-Neuve, Belgium; standardized protocols from *Diagnósticos do Brasil*).

Plasma RBP4, adiponectin, and chemerin were determined by commercial ELISA sandwich kits, with coefficients of variation intra-assay <10% and inter-assay <12% (human RBP4: SEA929Hu; human adiponectin: SEA605Hu; human chemerin: SEA945Hu, Cloud Clone Corp.®, Houston, TX, USA; standardized protocols from *Laboratório Especializado em Análises Científicas* - LEAC).

Cardiometabolic risk markers

The lipid profile (total cholesterol, high-density lipoprotein—HDL-c, low-density lipoprotein—LDL-c, and triglycerides) and fasting blood glucose were determined by the colorimetric enzymatic method, using the Bioclin® commercial kit (Belo Horizonte, MG, Brazil) and dosed in automatic analyzer equipment (BS-200 Mindray®, Nanshan, China) at the Clinical Analysis Laboratory (LAC) of the Department of Nutrition and Health at UFV. Dyslipidemia was classified in the presence of alteration in at least one of the lipid profile markers [24].

Fasting insulin was determined by the chemiluminescence immunoassay method at the *Diagnósticos do Brasil* laboratory and quantified by the Elecsys Insulin® test. The homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the equation: fasting insulin ($\mu\text{U/mL}$) $\times$ fasting blood glucose (mmol/L)/22.5 [25]. The HOMA-IR is useful for early identification of children with insulin resistance and exhibited good accuracy for diagnosing metabolic syndrome [26]. According to the cutoff point proposed for children (≥ 3.02) [27], HOMA-IR was classified to identify insulin resistance.

Blood pressure was measured three times using digital blood pressure monitors (Omron, Vernon Hills, IL, USA), with the child in a sitting position after resting for at least 5 min. The systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure's means, in mmHg, were transformed into Z score and classified as hypertension, according to sex, age, and height percentile [28].

Sociodemographic, economic, and lifestyle characteristics

A semi-structured questionnaire was applied by researchers and answered by the parents/guardians to assess the child's sociodemographic, economic and lifestyle characteristics, such as sex, age, *per capita* income (US\$), maternal education (years), and screen time per day (hours spent watching television, playing video games, and using a cell phone or computer). Screen time > 2 h per day was used to classify sedentary behavior [29]. The household's *per capita* income was categorized into tertiles.

Anthropometry and body composition

Anthropometric measurements were taken by a trained researcher in an appropriate room. At that moment, in the presence of their parents/guardians, the children were barefoot and wore light clothes. Weight and height were measured using, respectively, a digital electronic scale with a capacity of 150 kg and a sensitivity of 100 g (Tanita® Ironman Model BC 553, Tanita Corporation of America Inc, Arlington

Heights, USA), and a vertical stadiometer divided in centimeters and subdivided in millimeters (Altarexata®, Belo Horizonte, Brazil).

The Z scores for height-for-age and body mass index-for-age (BMI) were obtained from the WHO Anthro Plus software, according to sex- and age-specific references for children [30]. BMI was classified according to the criteria proposed by the International Obesity Task Force (IOTF) [31]. Total body fat (BF) was measured by a specialized technician using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA) at the UFV Health Center's diagnostic imaging sector. During the examination, children were fasted, wore light clothing, and no metal accessories, remaining in a supine position on a stretcher until the screening was complete. The percentage (%) of BF was categorized into tertiles.

Statistical analyses

Categorical variables were reported as relative frequencies (%), whereas continuous variables were reported as means $\pm$ standard deviation (SD). Distribution normality was verified using the Shapiro-Wilk test.

For the analyses, we defined the variables as follows: (1) Exposure: adipokine concentrations (leptin, RBP4, adiponectin, and chemerin) as continuous variables; (2) Outcomes: cardiometabolic risk markers (SBP, DBP, fasting glucose, HOMA-IR, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, and triglycerides) as continuous variables.

First, we compared the distribution of outcomes by categories of covariates using mean $\pm$ SD. For ordinal exposures, tests for linear trends were derived from linear regression models with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and a variable representing ordinal categories of the covariate as a continuous predictor. For sex and screen time, we used the Wilcoxon rank-sum test.

Next, we compared the adipokine concentrations according to cardiometabolic risk factors (overweight/obesity, dyslipidemias, insulin resistance, and hypertension) using Wilcoxon rank-sum test.

Then, we compared the distributions of outcomes by adipokines categories, using mean differences and 95% confidence intervals (CI) from unadjusted (Model 1) and multiple linear regression models adjusted for age, sex, screen time, and *per capita* income (Model 2). Finally, we added %BF to the multiple model (Model 3). We also estimated unadjusted and adjusted mean differences with 95%CI in cardiometabolic risk markers per 1 SD of adipokine concentrations. The adjustment variables were selected based on the literature, and robust estimates of the variance were specified in all models, which are consistent to heteroskedasticity and non-normality [32].

Analyses were carried out in the Stata® version 14 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA). The significance level was 5% for all hypothesis tests.

Results

Children's mean age was 8.5 years; 52% were girls, 52% engaged in sedentary behavior, 18% were overweight, and 11% were obese. The means of leptin, RBP4, adiponectin, and chemerin concentrations were 5.7 ng/mL, 4.0 µg/mL, 13.6 µg/mL, and 83.6 ng/mL, respectively. The prevalence of dyslipidemia, insulin resistance, and hypertension were 33%, 2.7%, and 4.8%, respectively.

Girls showed lower glucose and HDL-c concentrations, as well as higher DBP, compared to boys. Height- and BMI-for-age Z scores, and %BF were positively associated with SBP, HOMA-IR, and triglyceride. In addition, BMI-for-age and %BF were positively associated with DBP and LDL-c, and negatively associated with HDL-c. *Per capita* income and maternal education were positively associated with total cholesterol and LDL-c. Furthermore, %BF and *per capita* income were positively and negatively associated with SBP, respectively. Both were positively associated with total cholesterol (Table 1).

Children with overweight/obesity, dyslipidemias, insulin resistance, and hypertension showed a higher leptin concentration. In addition, children with overweight/obesity displayed a higher RBP4 concentration, as well as children with insulin resistance and hypertension showed a lower adiponectin concentration (Table 2).

Leptin was positively associated with DBP and HOMA-IR, and RBP4 was positively associated with total cholesterol. After adjustment, when compared with the first, the fifth quintiles of leptin and RBP4 were related to, respectively, a 0.1 (95%CI: -0.1; 0.3), 0.4 (95%CI: -0.4; 1.1), and 9.2 (95%CI: 1.0; 17.4) units increase in DBP, HOMA-IR, and total cholesterol. Each SD of leptin and RBP4 was associated to, respectively, a 0.1 (95%CI: 0.1; 0.2), 0.3 (95%CI: 0.1; 0.6), and 2.5 (95%CI: 0.1; 4.9) units increase in DBP, HOMA-IR, and total cholesterol (Table 3).

Adiponectin was negatively associated with DBP and HOMA-IR, and chemerin was negatively with glucose. After adjustment, children in the fifth quintiles of adiponectin and chemerin showed, respectively, a -0.3 (95%CI: -0.5; -0.2), -0.6 (95%CI: -1.1; -0.2), and -3.0 (95%CI: -5.4; -0.6) units decrease in DBP, HOMA-IR, and glucose, when compared to children in the first quintiles. Each SD of adiponectin and chemerin was associated to, respectively, a -0.1 (95%CI: -0.2; -0.1), -0.2 (95%CI: -0.3; -0.1), and -1.2 (95%CI: -1.9; -0.5) units decrease in DBP, HOMA-IR, and glucose (Table 3).

Discussion

In our cross-sectional study, we supported the hypothesis that pro- and anti-inflammatory adipokines were positively and negatively associated with cardiometabolic risk markers in children, respectively. These results indicated that, even in childhood, it is already possible to identify relationships between adiposity, inflammation, and cardiometabolic risk. In addition, these findings pointed out the importance of using biomarkers, such as adipokines, for obesity phenotyping beyond BMI and other anthropometric measures, including the total body fat evaluated by DXA (a reference method), something that has already been proposed in the literature [33]. Moreover, adipokines may regulate the myokine expression, which is bioactive factor produced and secreted by the skeletal muscle. Jointly, they may contribute to the development of excess adiposity and, consequently, the onset of insulin resistance [34]. We emphasize that an imbalance of adipokines in childhood may stimulate the early onset of puberty in children with obesity by affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal axis [35].

Our findings showed a positive association between leptin and DBP. Leptin may be a potential mediator between body fat and blood pressure in the pediatric population [13, 36]. In a longitudinal study with Chinese children, a higher leptin concentration was associated with a higher risk of hypertension, even after adjustment for BMI [14]. In other study, with young Danish and Norwegian, leptin and DBP remained associated after adjustment for BMI [13]. However, some studies with children and adolescents did not identify this independent association [37, 38]. Leptin is produced and secreted predominantly by adipose tissue and a pro-inflammatory adipokine because it upregulates adhesion molecules production and oxidative stress in endothelial cells [39]. Hyperleptinemia can be caused by changes in the leptin receptor or by deficiencies in its transport system in the blood-brain barrier, characterizing the leptin resistance [40]. The chronic hyperleptinemia increases the sympathetic nervous system activation and oxidative stress, which lead to nitric oxide deficiency, higher renal sodium reabsorption, and, consequently, increased blood pressure [41]. However, further studies are necessary to understand the mechanisms of leptin in the regulation of blood pressure in children.

Moreover, leptin was positively associated with HOMA-IR. Most studies with children and adolescents showed a positive association of leptin with HOMA-IR, insulin, glucose [10, 42, 43], and insulin resistance [11], even after adjustment for BMI or body fat. Insulin stimulates leptin synthesis and secretion, which, in turn, may regulate insulin release through a negative feedback mechanism in β cells [44]. In people with obesity, the leptin resistance activates interleukin-1 β (IL-1 β) signaling pathways, inducing β cell apoptosis, and triggering insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [44].

Table 1 Distribution of cardiometabolic risk markers according to sociodemographic, anthropometric, body composition, and lifestyle characteristics in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Characteristics	n	SBP (Z score) Mean ± SD	DBP (Z score) Mean ± SD	Fasting glucose (mg/dL) Mean ± SD	HOMA-IR Mean ± SD	Total cholesterol (mg/dL) Mean ± SD	HDL-c (mg/dL) Mean ± SD	LDL-c (mg/dL) Mean ± SD	Triglyceride (mg/dL) Mean ± SD
Sex ^a									
Female	197	0.26 ± 0.81	0.16 ± 0.62	83.5 ± 7.9	1.3 ± 1.4	152.5 ± 27.3	48.8 ± 9.2	88.5 ± 24.6	82.1 ± 37.4
Male	181	0.24 ± 0.70	0.01 ± 0.53	86.3 ± 7.8	1.1 ± 0.6	152.1 ± 25.5	51.4 ± 10.6	85.3 ± 21.9	75.3 ± 32.8
P		0.91	0.03*	0.001*	0.07	0.99	0.02*	0.31	0.07
Height-for-age (Z score) ^b									
-1 to < 0	115	0.13 ± 0.66	0.06 ± 0.54	84.0 ± 8.5	0.9 ± 0.5	152.2 ± 24.4	49.5 ± 10.3	87.8 ± 20.9	72.4 ± 26.4
0 to 1	135	0.17 ± 0.76	0.02 ± 0.60	85.0 ± 7.8	1.0 ± 0.5	152.2 ± 27.8	50.9 ± 9.7	86.2 ± 24.6	78.5 ± 37.6
> 1	128	0.45 ± 0.81	0.19 ± 0.59	85.5 ± 7.5	1.7 ± 1.7	152.5 ± 26.8	49.7 ± 10.0	87.0 ± 24.3	84.9 ± 39.0
P, trend		<0.001*	0.14	0.16	<0.001*	0.84	0.87	0.46	0.03*
BMI-for-age (Z score) ^b									
< -2	12	-0.20 ± 0.56	-0.08 ± 0.68	87.3 ± 9.6	0.8 ± 0.4	148.6 ± 21.6	49.8 ± 10.6	85.0 ± 17.1	85.6 ± 52.0
-2 to 1	242	0.08 ± 0.68	-0.02 ± 0.56	84.6 ± 8.1	0.9 ± 0.6	150.9 ± 26.5	51.2 ± 10.2	84.6 ± 23.3	70.9 ± 25.2
> 1 to 2	65	0.46 ± 0.64	0.21 ± 0.46	84.6 ± 7.6	1.6 ± 1.9	155.7 ± 26.2	48.9 ± 9.3	92.4 ± 23.8	90.4 ± 41.4
> 2	59	0.82 ± 0.87	0.43 ± 0.65	85.6 ± 7.4	1.9 ± 1.2	155.0 ± 27.2	47.0 ± 9.2	91.1 ± 23.4	97.2 ± 48.1
P, trend		<0.001*	<0.001*	0.18	<0.001*	0.26	0.005*	0.03*	<0.001*
% body fat (tertiles) ^b									
≤ 18.1	127	0.08 ± 0.68	-0.05 ± 0.57	85.2 ± 8.4	0.8 ± 0.4	148.9 ± 24.3	51.0 ± 10.7	82.2 ± 21.7	73.2 ± 29.2
18.2 to 28.8	124	0.07 ± 0.72	0.02 ± 0.55	84.6 ± 8.1	1.2 ± 1.4	151.8 ± 27.3	51.1 ± 9.4	86.4 ± 24.1	70.4 ± 25.2
> 28.8	127	0.60 ± 0.76	0.30 ± 0.57	84.8 ± 7.4	1.6 ± 1.1	156.2 ± 27.2	48.1 ± 9.6	92.2 ± 23.4	92.6 ± 44.5
P, trend		<0.001*	<0.001*	0.83	<0.001*	0.02*	0.004*	<0.001*	<0.001*
Screen time (h/day) ^a									
≤ 2	198	0.25 ± 0.73	0.11 ± 0.62	84.8 ± 7.4	1.2 ± 1.3	151.3 ± 24.9	50.6 ± 10.1	86.0 ± 24.1	77.3 ± 36.1
> 2	180	0.25 ± 0.80	0.07 ± 0.54	84.9 ± 8.6	1.2 ± 0.9	153.4 ± 28.0	49.5 ± 9.8	88.0 ± 22.6	80.5 ± 34.7
P		0.78	0.61	0.77	0.15	0.56	0.33	0.32	0.38
Per capita income (US\$) ^{bc}									
< 116.46	124	0.29 ± 0.72	0.06 ± 0.56	84.0 ± 8.8	1.3 ± 1.5	151.1 ± 24.1	49.7 ± 9.5	83.9 ± 20.9	78.0 ± 33.1
116.47 to 203.93	128	0.19 ± 0.76	0.12 ± 0.55	85.0 ± 7.7	1.1 ± 0.7	151.0 ± 27.6	49.5 ± 9.7	86.8 ± 24.9	77.3 ± 38.5
> 203.93	126	0.27 ± 0.80	0.08 ± 0.64	85.5 ± 7.4	1.3 ± 1.0	154.8 ± 27.4	51.0 ± 10.7	90.1 ± 23.9	81.2 ± 34.5
P, trend		0.03*	0.05	0.57	0.17	0.04*	0.28	<0.001*	0.23
Maternal education (years) ^b									
≤ 4	53	0.35 ± 0.69	0.05 ± 0.53	85.6 ± 7.4	1.1 ± 0.6	148.7 ± 24.1	49.7 ± 9.0	80.4 ± 19.9	74.6 ± 30.5
5 to 10	109	0.29 ± 0.76	0.17 ± 0.62	84.7 ± 9.1	1.3 ± 1.6	148.1 ± 24.9	49.9 ± 10.1	80.3 ± 21.6	79.3 ± 41.2
> 10	131	0.26 ± 0.78	0.09 ± 0.56	84.9 ± 7.9	1.2 ± 1.0	151.9 ± 27.5	49.4 ± 10.1	89.2 ± 22.6	76.7 ± 29.7
≥ 12	85	0.14 ± 0.78	0.02 ± 0.61	84.6 ± 6.9	1.1 ± 0.6	160.7 ± 26.4	51.6 ± 10.4	96.4 ± 25.2	84.2 ± 38.1
P, trend		0.06	0.30	0.21	0.39	0.001*	0.26	<0.001*	0.08

SD standard deviation, 95%CI 95% confidence interval, BMI body mass index, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HOMA-IR homeostasis assessment model of insulin resistance, HDL-c high-density lipoprotein-cholesterol, LDL-c low-density lipoprotein-cholesterol

^a Wilcoxon rank-sum test

^b Test for linear trend from linear regression models with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and a variable representing ordinal categories of the characteristic as a continuous predictor. Robust estimates of the variance were specified in all models

^c Approximate exchange rates of real (R\$) to dollar (US\$) at the time of this study (US\$1.00 = R\$ 3.22)

*P < 0.05

Table 2 Distribution of adipokine concentrations according to cardiometabolic risk factors in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Characteristics	<i>n</i>	Leptin (ng/mL) Mean ± SD	RBP4 (μg/mL) Mean ± SD	Adiponectin (μg/mL) Mean ± SD	Chemerin (ng/dL) Mean ± SD
Overweight/obesity					
Yes	109	13.3 ± 13.5	4.1 ± 0.6	12.5 ± 6.9	89.0 ± 63.9
No	269	2.6 ± 4.2	4.0 ± 0.7	14.0 ± 7.6	81.4 ± 65.1
<i>P</i>		<0.001*	0.03*	0.06	0.16
Dyslipidemias					
Yes	113	8.1 ± 11.6	4.1 ± 0.6	13.3 ± 7.5	90.1 ± 67.2
No	265	4.7 ± 8.2	4.0 ± 0.7	13.7 ± 7.4	80.8 ± 63.6
<i>P</i>		0.02*	0.33	0.65	0.07
Insulin resistance					
Yes	10	28.5 ± 25.7	4.0 ± 0.4	9.3 ± 5.4	70.5 ± 36.1
No	364	5.1 ± 7.8	4.0 ± 0.7	13.7 ± 7.4	83.3 ± 64.0
<i>P</i>		0.001*	0.70	0.02*	0.93
Hypertension					
Yes	18	11.9 ± 18.7	4.2 ± 0.7	10.3 ± 4.5	83.0 ± 44.7
No	359	5.4 ± 8.7	4.0 ± 0.7	13.7 ± 7.5	83.7 ± 65.7
<i>P</i>		0.004*	0.21	0.04*	0.34

SD standard deviation, RBP4 retinol-binding protein 4

**P* < 0.05; Wilcoxon rank-sum test

Nevertheless, these mechanisms between adiposity, leptin, and insulin resistance in children have not yet been clearly established.

We found a positive association between RBP4 and total cholesterol; however, this relationship has been poorly investigated in childhood [12, 45]. Low-grade inflammation was associated with a decrease in lipogenic factors in omental fat [46], whereas in black adolescents, RBP4 was only associated with triglyceride, after adjustment for adiposity [47]. RBP4 is the main retinol transporting protein, secreted essentially by the liver, and also by adipose tissue [48]. It stimulates the expression of pro-inflammatory molecules involved in leukocyte recruitment and adherence to the endothelium [49]. The retinoids can modulate lipid metabolic processes, including hepatic and intestinal triglyceride production and secretion, β -oxidation of fatty acids, and hepatic production of very-low-density lipoprotein (VLDL-c) [50]. These mechanisms suggested that RBP4 may be positively related to total cholesterol.

The negative association between adiponectin and DBP may be explained by some mechanisms. Adiponectin is an anti-inflammatory adipokine produced exclusively by adipose tissue [51] and has been proposed as an early marker of cardiovascular risk in pediatric subjects [52]. It protects against endothelial dysfunction, by modulating the cross-linking between endothelial cells and platelets, stimulating the production of nitric oxide, and inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF) [53]. In addition, adiponectin has been associated with the renin-angiotensin-aldosterone system [54].

Similarly, other studies have identified a negative association of adiponectin with DBP [38, 42] and hypertension [55], after adjustment for body adiposity.

Besides, this study demonstrated that adiponectin was negatively associated with HOMA-IR in children. Our findings corroborate previous studies that found a negative association with HOMA-IR [56, 57] and insulin resistance [11] in children and adolescents, after adjustment for body adiposity measures. Lower adiponectin concentration was proposed as a marker of β cell dysfunction due to its anti-apoptotic properties, stimulating effects on insulin secretion, and its regulatory role in the gene expression of this hormone [44].

We observed a negative association between chemerin and glucose. This adipokine is mainly produced by adipocytes and hepatocytes, in addition to regulating angiogenesis, adipogenesis, an energy metabolism, as well as acting as a chemoattractant for immune cells [58]. The functions of chemerin are still a controversial issue, due to its active form may have pro- or anti-inflammatory properties, depending on the target cell type [17]. In a study with mice, chemerin increased the insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes, concurrently with the increase in insulin signaling, thus indicating its importance in regulating insulin sensitivity in adipose tissue [19]. Additionally, another study showed that mice with chemerin deficiency had significantly higher fasting glucose compared to non-chemerin-deficient mice [59]. These researchers indicated that chemerin regulated the function of β cells and played an important role in glucose homeostasis [59]. However, a study that carried out a treatment on primary

Table 3 Cardiometabolic risk markers according to adipokine concentrations in schoolchildren. Vicosá, Minas Gerais, Brazil, 2015

Cardiometabolic risk markers		Adipokine concentrations				Per 1 SD ^d	P, trend ^e
		Leptin (quintiles – ng/mL)					
		Q1 (≤ 0.2) (n = 72)	Q2 (0.3 to 1.1) (n = 79)	Q3 (1.2 to 2.9) (n = 74)	Q4 (3.0 to 8.8) (n = 74)	Q5 (> 8.8) (n = 75)	
DBP (Z score)							
Mean ± SD		0.05 ± 0.53	–0.02 ± 0.52	0.06 ± 0.64	–0.02 ± 0.54	0.37 ± 0.58	
Unadjusted difference (95%CI) ^a		Reference	–0.1 (–0.2; 0.1)	0.0 (–0.2; 0.2)	–0.1 (–0.2; 0.1)	0.3 (0.1; 0.5)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^b		Reference	–0.1 (–0.2; 0.1)	0.0 (–0.2; 0.2)	–0.1 (–0.2; 0.1)	0.3 (0.1; 0.5)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^c		Reference	–0.1 (–0.3; 0.0)	0.0 (–0.2; 0.2)	–0.1 (–0.3; 0.0)	0.1 (–0.1; 0.3)	0.03*
HOMA-IR							
Mean ± SD		1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.7	1.1 ± 0.6	1.9 ± 2.0	
Unadjusted difference (95%CI) ^a		Reference	0.1 (–0.1; 0.3)	0.0 (–0.2; 0.2)	0.1 (–0.1; 0.3)	0.9 (0.4; 1.4)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^b		Reference	0.1 (–0.1; 0.3)	0.0 (–0.2; 0.2)	0.1 (–0.1; 0.3)	0.9 (0.4; 1.3)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^c		Reference	0.0 (–0.2; 0.2)	–0.1 (–0.2; 0.1)	–0.1 (–0.3; 0.2)	0.4 (–0.4; 1.1)	0.01*
Total cholesterol (mg/dL)				RBP4 (quintiles – µg/mL)			
		Q1 (≤ 3.5) (n = 75)	Q2 (3.6 to 3.7) (n = 76)	Q3 (3.8 to 4.0) (n = 75)	Q4 (4.1 to 4.5) (n = 77)	Q5 (> 4.5) (n = 75)	
Mean ± SD		145.6 ± 24.1	147.9 ± 19.4	155.6 ± 33.1	155.9 ± 24.8	156.5 ± 27.4	
Unadjusted difference (95%CI) ^a		Reference	2.2 (–4.8; 9.2)	10.0 (0.7; 19.3)	10.3 (2.4; 18.1)	10.8 (2.5; 19.2)	0.03*
Adjusted difference (95%CI) ^b		Reference	1.7 (–5.3; 8.8)	9.1 (–0.1; 18.4)	9.2 (1.2; 17.2)	10.0 (1.7; 18.3)	0.03*
Adjusted difference (95%CI) ^c		Reference	1.5 (–5.5; 8.5)	8.1 (–1.4; 17.5)	8.4 (0.4; 16.4)	9.2 (1.0; 17.4)	0.04*
DBP (Z score)				Adiponectin (quintiles – µg/mL)			
		Q1 (≤ 7.6) (n = 75)	Q2 (7.7 to 10.2) (n = 76)	Q3 (10.3 to 13.4) (n = 76)	Q4 (13.5 to 18.3) (n = 76)	Q5 (> 18.3) (n = 75)	
Mean ± SD		0.31 ± 0.64	0.00 ± 0.61	0.11 ± 0.56	0.07 ± 0.58	–0.05 ± 0.46	
Unadjusted difference (95%CI) ^a		Reference	–0.3 (–0.5; –0.1)	–0.2 (–0.4; 0.0)	–0.2 (–0.4; 0.0)	–0.4 (–0.5; –0.2)	0.004*
Adjusted difference (95%CI) ^b		Reference	–0.3 (–0.5; –0.1)	–0.2 (–0.4; 0.0)	–0.2 (–0.4; 0.0)	–0.4 (–0.5; –0.2)	0.002*
Adjusted difference (95%CI) ^c		Reference	–0.3 (–0.5; –0.1)	–0.2 (–0.4; 0.0)	–0.2 (–0.3; 0.0)	–0.3 (–0.5; –0.2)	0.01*
HOMA-IR							
Mean ± SD		1.7 ± 2.0	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.7	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.6	
Unadjusted difference (95%CI) ^a		Reference	–0.5 (–1.0; 0.0)	–0.5 (–1.0; 0.0)	–0.6 (–1.1; –0.1)	–0.7 (–1.2; –0.2)	0.002*
Adjusted difference (95%CI) ^b		Reference	–0.4 (–0.9; 0.0)	–0.5 (–0.9; 0.0)	–0.6 (–1.0; –0.1)	–0.7 (–1.2; –0.2)	0.002*
Adjusted difference (95%CI) ^c		Reference	–0.5 (–0.9; –0.1)	–0.5 (–0.9; 0.0)	–0.5 (–0.9; 0.0)	–0.6 (–1.1; –0.2)	0.01*

Table 3 (continued)

Cardiometabolic risk markers	Adipokine concentrations					Per 1 SD ^d	P, trend ^e
	Q1 (≤ 35.1) (n = 75)	Q2 (35.2 to 52.1) (n = 76)	Q3 (52.2 to 74.1) (n = 76)	Q4 (74.2 to 117.9) (n = 76)	Q5 (> 117.9) (n = 75)		
Fasting glucose (mg/dL)	86.1 ± 7.4	84.6 ± 7.8	86.4 ± 7.8	84.1 ± 8.8	83.0 ± 7.7		
Mean ± SD							
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.5 (-3.9; 1.0)	0.4 (-2.1; 2.8)	-1.9 (-4.5; 0.6)	-3.1 (-5.5; -0.7)	-1.1 (-1.8; -0.4)	0.002*
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-1.0 (-3.4; 1.5)	0.9 (-1.5; 3.4)	-1.6 (-4.2; 1.0)	-2.8 (-5.2; -0.5)	-1.2 (-1.9; -0.5)	0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-1.1 (-3.5; 1.4)	0.9 (-1.6; 3.3)	-1.7 (-4.3; 0.9)	-3.0 (-5.4; -0.6)	-1.2 (-1.9; -0.5)	0.001*

SD standard deviation, 95%CI 95% confidence interval, Q quintile, DBP diastolic blood pressure, HOMA-IR homeostasis assessment model of insulin resistance, RBP4 retinol-binding protein 4

^a From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as the continuous outcomes and adipokines as predictors

^b From linear regression adjusted for sex, age, screen time, and *per capita* income as the continuous outcome

^c From linear regression adjusted for sex, age, screen time, *per capita* income, and % body fat as the continuous outcome

^d From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and adipokine concentrations per 1SD (continuous) as predictors

^e Test for linear trend when a variable representing ordinal categories of adipokines were introduced into the linear regression as continuous predictors. Robust estimates of the variance were specified in all models

*P < 0.05

human skeletal muscle cells with chemerin reported impairments in insulin actions, as well as reduced insulin-stimulated glucose uptake [18]. The relationship between adipose tissue inflammation and glycemic control is complex, as dysfunctional adiposity is characterized by an altered gene expression profile in the context of obesity and type 2 diabetes [60]. Therefore, the mechanisms between chemerin and glucose homeostasis are still unclear, indicating the need for longitudinal studies addressing this relationship, especially in childhood.

Our study has several strengths that should be highlighted. This is, to the best of our knowledge, the first epidemiological study in Brazil that investigated the relationship between chemerin and cardiometabolic risk markers exclusively in children. Second, because adipokines are produced and secreted by adipose tissue, we included body fat, assessed by DXA (reference method), as an adjustment in statistical analysis. Third, we also tested the linear regression model adjusting for the android fat (instead of total body fat) obtained by DXA and results did not change. Finally, this cross-sectional study presented important findings regarding adiposity, inflammation, and cardiometabolic risk in schoolchildren. We emphasize the importance of further longitudinal studies to help understanding the temporal relationship between adiposity-related inflammation and cardiometabolic risk at earlier ages.

As for its limitations, this cross-sectional study did not allow to evaluate the causality between adipokines and cardiometabolic risk. Early puberty is more likely in girls and may play a role in the onset of adiposity, inflammation, and cardiometabolic risk. Although the pubertal stage was not assessed, we selected a representative sample, exclusively composed of children, to minimize potential hormonal influences on body composition and biochemical data. In addition, the lack of consensus on the cut-off points for adipokines precluded the assessment of the prevalence of alterations in these markers in childhood.

We concluded that pro- and anti-inflammatory adipokines were positively and negatively associated with cardiometabolic risk markers, respectively, in Brazilian schoolchildren. These findings demonstrated that the association of low-grade inflammation with cardiometabolic risk can already be observed before age 10 and reinforces that public health actions are a high-priority need to prevent adiposity-related inflammation and co-morbidities in early life stages.

Abbreviations BF, Body fat; BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; DBP, Diastolic blood pressure; DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry; HDL-c, High-density lipoprotein-cholesterol; HOMA-IR, Homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL-c, Low-den-

sity lipoprotein-cholesterol; *RBP4*, Retinol-binding protein 4; *SBP*, Systolic blood pressure; *SD*, Standard deviation

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04040-z>.

Acknowledgements We are grateful to all the children who participated in this study and their guardians. We are thankful for the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) and the FAPEMIG for the scholarships granted to MS Filgueiras, FM Albuquerque, LG Suhett, MA Silva, and JF Novaes. We appreciate BioClin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) for their support in the biochemical analyses.

Code availability N/A.

Authors' contributions M.S.F.: study conception and design; data collection; analysis; interpretation of data; drafting and writing the manuscript. M.C.P.: study conception and design; revision of the manuscript; co-supervision. J.B.: study conception and design; revision of the manuscript; co-supervision. F.M.A.: data collection; interpretation of data; revision of the manuscript. L.G.S.: interpretation of data; revision of the manuscript. M.A.S.: interpretation of data; revision of the manuscript. J.F.N.: study conception and design; acquisition of funding; writing and revision of the manuscript; supervision. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This work was supported by the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq - grant numbers 478910/2013-4 and 407547/2012-6), *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG - grant number CDS-APQ-02979-16), and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES - code 001).

Data availability N/A.

Declarations

Ethics approval This study was conducted according to the guidelines established by the Declaration of Helsinki. All the procedures involving study participants were approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV) (reference number 663.171/2014), as well as by the Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals.

Consent to participate Written informed consent was obtained from all parents/guardians.

Consent to publish N/A.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Disclaimer The CNPq, FAPEMIG, and CAPES had no role in the design, analysis, or writing of this paper.

References

- World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic: report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). World Health Organization, Geneva
- Gray SL, Vidal-Puig AJ (2007) Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev* 65:S7–S12
- Aygun AD, Gungor S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y (2005) Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm* 2005:180–183
- Castro APP, Cândido APC, Nicolato RL, Caldas IS, Machado-Coelho GL (2014) Retinol-binding protein 4 and insulin resistance are related to body fat in primary and secondary schoolchildren: the Ouro Preto study. *Eur J Nutr* 53:433–440
- Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, Adams V, Kiess W, Erbs S, Kömer A (2012) Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E556–E564
- Domingos ALG, Machado-Coelho GLL, Volp ACP, Oliveira FLP, Caldas IS, Freitas SN (2014) Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp* 30:66–74
- Genovesi S, Parati G (2020) Cardiovascular risk in children: focus on pathophysiological aspects. *Int J Mol Sci* 21:E6612
- Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V (2018) Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest* 48:e12997
- Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF, Alves JGB (2014) Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 50:707–712
- Giudici KV, Kindler JM, Martin BR, Laing EM, McCabe GP, McCabe MD, Hausman DB, Martini LA, Lewis RD, Weaver CM et al (2017) Associations among osteocalcin, leptin and metabolic health in children ages 9–13 years in the United States. *Nutr Metab (Lond)* 14:25
- Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, Baker JL, Hansen T, Holm JC (2020) Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes* 21:194–202
- Boyras M, Cekmez F, Karaoglu A, Cinaz P, Durak M, Bideci A (2013) Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark Med* 7:423–428
- Grøntved A, Steene-Johannessen J, Kynde I, Franks PW, Helge JW, Froberg K, Anderssen SA, Andersen LB (2011) Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. *J Hypertens* 29:1093–1100
- Ding W, Cheng H, Chen F, Yan Y, Zhang M, Zhao X, Hou D, Mi J (2018) Adipokines are associated with hypertension in metabolically healthy obese (MHO) Children and adolescents: a prospective population-based cohort study. *J Epidemiol* 28:19–26
- Kelly AS, Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Norris AL, Fox CK, Steinberger J (2012) Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. *Metab Syndr Relat Disord* 10:123–127
- Cândido APC, Geloneze B, Calixto A, Vasques ACJ, Freitas RN, Freitas SN, Machado-Coelho GLL (2021) Adiponectin, HOMA-adiponectin, HOMA-IR in Children and adolescents: Ouro Preto Study. *Indian J Pediatr* 88:336–344
- Leal VO, Mafra D (2013) Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 419:87–94
- Sell H, Laurencikienė J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, Arner P, Eckel J (2009) Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes* 58:2731–2740
- Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K (2008) Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3 T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 582:573–578

20. Niklowitz P, Rothermel J, Lass N, Barth A, Reinehr T (2018) Link between chemerin, central obesity, and parameters of the metabolic syndrome: findings from a longitudinal study in obese children participating in a lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)* 42: 1743–1752
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Cidades@-Minas Gerais: Viçosa. IBGE, Brasil <http://cod.ibge.gov.br/690>. Accessed May 2020
22. Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MS, Albuquerque FM, Castro APP, Pessoa MC, Peluzio MCG, Novaes JF (2017) Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr* 20:2878–2886
23. Filgueiras MS, Suhett LG, Silva MA, Rocha NP, Novaes JF (2018) Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children. *Public Health Nutr* 21:2004–2012
24. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute (2011) Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 128(Suppl 5):S213–S256
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419
26. Arellano-Ruiz P, García-Hermoso A, Cervero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaino V, Solera-Martínez M (2019) Homeostasis model assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 178:1813–1822
27. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, Sforza RW, Dallapiccola B, Manco M (2016) Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 53:251–260
28. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114:555–576
29. American Academy of Pediatrics (2013) Council on Communications and Media. Children, adolescents, and the media. *Pediatrics* 132:958–961
30. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J (2007) Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 85:660–667
31. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320:1240–1243
32. White H (1980) A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. *Econometrica* 48: 817–838
33. Blundell JE, Dullloo AG, Salvador J, Frühbeck G, EASO SAB Working Group on BMI (2014) Beyond BMI—phenotyping the obesities. *Obes Facts* 7:322–328
34. Rodríguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G (2017) Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol (Oxf)* 219:362–381
35. Nieuwenhuis D, Pujol-Gualdo N, Arnoldussen IAC, Kilian AJ (2020) Adipokines: a gear shift in puberty. *Obes Rev* 21:e13005
36. Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Iki M (2019) Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: the Hamamatsu school-based health study. *Medicine (Baltimore)* 98: e14934
37. Wang H, Necheles J, Birne JS, Li Z, Xing H, Tang G, Christoffel KK, Brickman WJ, Zimmerman D, Wang X (2012) Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents. *J Hum Hypertens* 26:493–501
38. Gómez-Díaz RA, Rodríguez-Moran M, Mondragón-González R, Wachter NH, Guerrero-Romero F (2019) Adipocytokines and high blood pressure in Mexican children. *Endocr Res* 44:159–167
39. Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115:911–919
40. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292–295
41. Beltowski J (2006) Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 24:789–801
42. Stakos DA, Papaioannou HI, Angelidou I, Mantadakis E, Paraskakis E, Tsigalou C, Chatzimichael A (2014) Plasma leptin and adiponectin concentrations correlate with cardiometabolic risk and systemic inflammation in healthy, non-obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27:221–228
43. Jois A, Navarro P, Ortega-Senovilla H, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C (2015) Relationship of high leptin levels with an adverse lipid and insulin profile in 6–8 year-old children in Spain. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 25:1111–1116
44. Lee YH, Magkos F, Mantzoros CS, Kang ES (2011) Effects of leptin and adiponectin on pancreatic β -cell function. *Metabolism* 60:1664–1672
45. Rhie YJ, Choi BM, Eun SH, Son CS, Park SH, Lee KH (2011) Association of serum retinol binding protein 4 with adiposity and pubertal development in Korean children and adolescents. *J Korean Med Sci* 26:797–802
46. Poulain-Godefroy O, Lecoq C, Pattou F, Frühbeck G, Froguel P (2008) Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1–R7
47. Goodman E, Graham TE, Dolan LM, Daniels SR, Goodman ER, Kahn BB (2009) The Relationship of Retinol Binding Protein 4 to Changes in insulin resistance and cardiometabolic risk in overweight black adolescents. *J Pediatr* 154:67–73
48. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB (2005) Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436:356–362
49. Farjo KM, Farjo RA, Halsey S, Moiseyev G, Ma J-X (2012) Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol Cell Biol* 32: 5103–5115
50. Staels B (2001) Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 45:S158–S167
51. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively by adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746–26749
52. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S (2019) Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: focus on children and adolescents. *Int J Mol Sci* 20:3228
53. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL (2015) Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 61:72–80
54. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, Israili ZH, Faría J, Fidiño E, Bermúdez V, Velasco M (2014) The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 6:463
55. Brambilla P, Antolini L, Street ME, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi MG, Stella A, Zuccotti GV, Bernasconi S, Genovesi S (2013) Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens* 26:257–264
56. Riestra P, García-Angueta A, Lasunción MA, Cano B, Oya M, Garcés C (2011) Relationship of adiponectin with metabolic

- syndrome components in pubertal children. *Atherosclerosis* 216: 467–470
57. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M (2013) Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health* 13:88
 58. Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C (2019) Chemerin isoforms and activity in obesity. *Int J Mol Sci* 20:1128
 59. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Kitazawa R, Fujimoto W, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kiyonari H, Abe T, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K, Takahashi Y (2011) Chemerin regulates β -cell function in mice. *Sci Rep* 1:123
 60. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rotellar F, Silva C, Rodríguez A, Salvador J, Gil MJ, Cienfuegos JA, Frühbeck G (2007) Validation of endogenous control genes in human adipose tissue: relevance to obesity and obesity-associated type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 39:495–500

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Appendix 1. Cardiometabolic risk markers according to leptin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk markers	Leptin (quintiles – ng/mL)					Per 1 SD ^d	P, trend ^e
	Q1 (≤ 0.2) (n=72)	Q2 (0.3 to 1.1) (n=79)	Q3 (1.2 to 2.9) (n=74)	Q4 (3.0 to 8.8) (n=74)	Q5 (> 8.8) (n=75)		
SBP (Z score)							
Mean ± SD	0.18 ± 0.63	0.09 ± 0.78	0.31 ± 0.89	0.13 ± 0.63	0.58 ± 0.73		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-0.1 (-0.3; 0.1)	0.1 (-0.1; 0.4)	-0.1 (-0.3; 0.2)	0.4 (0.2; 0.6)	0.2 (0.1; 0.3)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-0.1 (-0.3; 0.2)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.4 (0.2; 0.7)	0.2 (0.1; 0.3)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-0.2 (-0.4; 0.0)	0.1 (-0.1; 0.4)	-0.2 (-0.4; 0.0)	0.0 (-0.3; 0.3)	0.5 (-0.1; 0.2)	0.37
Fasting glucose (mg/dL)							
Mean ± SD	86.9 ± 7.6	86.0 ± 8.1	83.3 ± 8.0	83.2 ± 7.7	84.4 ± 7.7		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-0.9 (-3.4; 1.7)	-3.5 (-6.1; -1.0)	-3.7 (-6.2; -1.2)	-2.4 (-4.9; 0.1)	0.0 (-0.7; 0.6)	0.94
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-0.7 (-3.3; 1.8)	-3.5 (-6.0; -1.0)	-3.4 (-6.0; -0.9)	-1.8 (-4.4; 0.8)	0.2 (-0.5; 0.9)	0.55
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-1.0 (-3.6; 1.6)	-3.6 (-6.1; -1.1)	-3.8 (-6.4; -1.3)	-3.0 (-6.1; 0.1)	0.0 (-0.9; 0.9)	0.97
Total cholesterol (mg/dL)							
Mean ± SD	153.7 ± 24.9	150.0 ± 25.9	148.9 ± 25.3	150.8 ± 28.9	157.5 ± 26.9		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-3.7 (-11.9; 4.4)	-4.8 (-13.0; 3.3)	-3.0 (-11.8; 5.8)	3.8 (-4.6; 12.2)	0.9 (-1.7; 3.5)	0.51
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-4.4 (-12.5; 3.7)	-5.1 (-13.3; 3.0)	-3.7 (-12.3; 4.9)	2.8 (-5.7; 11.4)	0.5 (-2.1; 3.1)	0.71
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-5.8 (-13.8; 2.2)	-5.5 (-13.7; 2.6)	-5.4 (-14.4; 3.6)	-2.6 (-13.0; 7.8)	-2.2 (-5.4; 1.0)	0.18
HDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	50.9 ± 10.0	50.7 ± 11.2	50.3 ± 9.5	49.8 ± 10.0	48.7 ± 9.5		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-0.2 (-3.6; 3.1)	-0.7 (-3.8; 2.5)	-1.1 (-4.4; 2.1)	-2.3 (-5.4; 0.9)	-1.2 (-2.0; -0.4)	0.003*
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.2 (-3.2; 3.6)	-0.5 (-3.7; 2.6)	-0.8 (-4.0; 2.5)	-1.5 (-4.8; 1.8)	-1.0 (-1.9; -0.2)	0.02*
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.8 (-2.6; 4.3)	-0.3 (-3.5; 2.8)	0.0 (-3.3; 3.3)	0.9 (-2.9; 4.8)	-0.5 (-1.6; 0.6)	0.36
LDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	85.6 ± 20.5	83.9 ± 22.5	84.6 ± 22.6	86.6 ± 25.2	93.5 ± 24.5		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.7 (-8.6; 5.2)	-1.0 (-8.0; 6.0)	1.0 (-6.5; 8.5)	8.0 (0.7; 15.3)	2.6 (-0.2; 5.5)	0.07
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-2.8 (-9.6; 4.0)	-1.6 (-8.6; 5.3)	-0.3 (-7.6; 7.0)	5.7 (-1.5; 12.8)	1.8 (-0.8; 4.4)	0.17
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-4.7 (-11.4; 2.0)	-2.2 (-9.1; 4.7)	-2.5 (-10.0; 5.0)	-1.6 (-10.0; 6.8)	-1.0 (-4.0; 1.9)	0.50
Triglyceride (mg/dL)							
Mean ± SD	75.4 ± 23.8	74.0 ± 33.2	76.2 ± 33.1	72.8 ± 26.5	94.5 ± 49.8		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.4 (-10.6; 7.8)	0.8 (-8.5; 10.2)	-2.6 (-10.9; 5.6)	19.1 (6.5; 31.6)	7.0 (3.0; 11.0)	<0.001*
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-2.6 (-12.1; 6.8)	0.4 (-8.9; 10.0)	-4.0 (-12.3; 4.3)	16.7 (4.0; 29.4)	6.2 (2.2; 10.3)	0.003*
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-5.9 (-14.8; 2.9)	-0.6 (-10.0; 8.8)	-8.0 (-16.3; 0.4)	4.1 (-10.5; 18.8)	1.8 (-2.7; 6.3)	0.43

Abbreviations SD: Standard Deviation; 95%CI: 95% Confidence Interval; Q: quintile; SBP: systolic blood pressure; HDL-c: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein-cholesterol.

^a From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as the continuous outcomes and leptin as the predictor.

^b From linear regression adjusted for sex, age, screen time, and *per capita* income as the continuous outcome.

^c From linear regression adjusted for sex, age, screen time, *per capita* income, and % body fat as the continuous outcome.

^d From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and leptin concentration per 1SD (continuous) as the predictor.

^e Test for linear trend when a variable representing ordinal categories of leptin concentrations were introduced into the linear regression as continuous predictors. Robust estimates of the variance were specified in all models.

*P<0.05

Appendix 2. Cardiometabolic risk markers according to retinol-binding protein 4 (RBP4) concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk markers	RBP4 (quintiles - µg/mL)					Per 1 SD ^d	P, trend ^e
	Q1 (≤ 3.5) (n=75)	Q2 (3.6 to 3.7) (n=76)	Q3 (3.8 to 4.0) (n=75)	Q4 (4.1 to 4.5) (n=77)	Q5 (> 4.5) (n=75)		
SBP (Z score)							
Mean ± SD	0.11 ± 0.72	0.23 ± 0.73	0.31 ± 0.83	0.36 ± 0.78	0.25 ± 0.73		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.1 (-0.1; 0.3)	0.2 (0.0; 0.4)	0.3 (0.0; 0.5)	0.1 (-0.1; 0.4)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.92
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.1 (-0.1; 0.4)	0.2 (0.0; 0.5)	0.3 (0.0; 0.5)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.77
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.2 (0.0; 0.4)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.97
DBP (Z score)							
Mean ± SD	0.04 ± 0.55	0.15 ± 0.64	0.11 ± 0.60	0.13 ± 0.52	0.02 ± 0.61		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.16
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.21
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.2)	-0.1 (-0.2; 0.1)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.09
Fasting glucose (mg/dL)							
Mean ± SD	85.2 ± 8.5	83.7 ± 9.3	84.4 ± 8.2	84.9 ± 7.0	86.1 ± 6.5		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.5 (-4.3; 1.4)	-0.8 (-3.4; 1.9)	-0.3 (-2.7; 2.2)	0.9 (-1.5; 3.4)	0.3 (-0.5; 1.1)	0.40
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-1.3 (-4.2; 1.5)	-0.4 (-3.0; 2.3)	0.0 (-2.5; 2.5)	1.0 (-1.4; 3.5)	0.3 (-0.5; 1.2)	0.47
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-1.4 (-4.2; 1.5)	-0.5 (-3.2; 2.2)	-0.1 (-2.6; 2.4)	0.9 (-1.5; 3.4)	0.3 (-0.5; 1.1)	0.48
HOMA-IR							
Mean ± SD	1.1 ± 0.7	1.3 ± 2.0	1.4 ± 0.7	1.2 ± 1.0	1.1 ± 0.6		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.2 (-0.3; 0.7)	0.3 (0.1; 0.7)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.1 (-0.2; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.45
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.2 (-0.3; 0.7)	0.3 (0.1; 0.5)	0.2 (-0.1; 0.4)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.63
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.2 (-0.3; 0.6)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.19
HDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	48.5 ± 10.6	50.8 ± 9.6	50.2 ± 11.0	50.5 ± 8.3	50.3 ± 10.4		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	2.3 (-1.0; 5.5)	1.7 (-1.8; 5.2)	2.0 (-1.1; 5.0)	1.8 (-1.6; 5.1)	0.4 (-0.6; 1.4)	0.41
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	2.4 (-0.8; 5.7)	1.9 (-1.5; 5.4)	2.1 (-1.0; 5.1)	1.5 (-1.9; 4.9)	0.3 (-0.7; 1.3)	0.53
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	2.6 (-0.6; 5.8)	2.5 (-1.0; 6.0)	2.5 (-0.5; 5.5)	1.9 (-1.5; 5.3)	0.4 (-0.6; 1.3)	0.45
LDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	78.9 ± 20.2	82.9 ± 18.6	90.4 ± 29.1	91.7 ± 21.4	91.0 ± 24.0		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	4.0 (-2.2; 10.2)	11.5 (3.4; 19.5)	12.8 (6.1; 19.4)	12.1 (4.9; 19.3)	2.8 (0.2; 5.4)	0.03*
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	3.0 (-3.2; 9.1)	9.9 (2.0; 17.8)	10.6 (3.9; 17.4)	10.5 (3.5; 17.5)	2.4 (0.0; 4.8)	0.05
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	2.7 (-3.4; 8.7)	8.4 (0.5; 16.3)	9.5 (2.8; 16.3)	9.5 (2.5; 16.5)	2.2 (-0.1; 4.5)	0.06
Triglyceride (mg/dL)							
Mean ± SD	71.2 ± 20.5	73.0 ± 33.4	85.8 ± 38.9	82.2 ± 30.2	82.0 ± 47.2		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	1.7 (-7.1; 10.6)	14.5 (4.6; 24.5)	11.0 (2.8; 19.2)	10.7 (-1.0; 22.5)	2.7 (-1.2; 6.6)	0.18
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.9 (-8.0; 9.8)	12.9 (2.7; 23.1)	9.5 (1.2; 17.9)	9.9 (-1.6; 21.5)	2.6 (-1.1; 6.4)	0.17
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.2 (-8.7; 9.2)	9.5 (-1.1; 20.1)	7.0 (-1.2; 15.2)	7.5 (-3.4; 18.4)	2.2 (-1.4; 5.8)	0.23

Abbreviations SD: Standard Deviation; 95%CI: 95% Confidence Interval; Q: quintile; RBP4: retinol-binding protein 4; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HOMA-IR: homeostasis assessment model of insulin resistance; HDL-c: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein-cholesterol.

^a From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as the continuous outcomes and RBP4 as the predictor.

^b From linear regression adjusted for sex, age, screen time, and *per capita* income as the continuous outcome.

^c From linear regression adjusted for sex, age, screen time, *per capita* income, and % body fat as the continuous outcome.

^d From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and RBP4 concentration per 1SD (continuous) as the predictor.

^e Test for linear trend when a variable representing ordinal categories of RBP4 concentrations were introduced into the linear regression as continuous predictors. Robust estimates of the variance were specified in all models.

*P<0.05

Appendix 3. Cardiometabolic risk markers according to adiponectin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk markers	Adiponectin (quintiles - µg/mL)					Per 1 SD ^d	P, trend ^e
	Q1 (≤ 7.6) (n=75)	Q2 (7.7 to 10.2) (n=76)	Q3 (10.3 to 13.4) (n=76)	Q4 (13.5 to 18.3) (n=76)	Q5 (> 18.3) (n=75)		
SBP (Z score)							
Mean ± SD	0.43 ± 0.76	0.24 ± 0.84	0.18 ± 0.75	0.27 ± 0.73	0.15 ± 0.68		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-0.2 (-0.5; 0.1)	-0.3 (-0.5; 0.0)	-0.2 (-0.4; 0.1)	-0.3 (-0.5; -0.1)	-0.1 (-0.1; 0.0)	0.05
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-0.2 (-0.5; 0.1)	-0.2 (-0.5; 0.0)	-0.1 (-0.4; 0.1)	-0.3 (-0.5; -0.1)	-0.1 (-0.1; 0.0)	0.04*
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-0.2 (-0.5; 0.0)	-0.2 (-0.5; 0.0)	-0.1 (-0.3; 0.1)	-0.2 (-0.5; 0.0)	0.0 (-0.1; 0.0)	0.19
Fasting glucose (mg/dL)							
Mean ± SD	85.4 ± 8.6	84.4 ± 8.3	84.5 ± 8.1	85.1 ± 8.0	84.9 ± 7.0		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.1 (-3.8; 1.6)	-0.9 (-3.6; 1.8)	-0.4 (-3.0; 2.3)	-0.6 (-3.1; 1.9)	-0.3 (-1.0; 0.5)	0.49
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-1.4 (-4.1; 1.3)	-1.2 (-3.9; 1.5)	-0.7 (-3.3; 1.9)	-0.6 (-3.1; 2.0)	-0.2 (-1.0; 0.5)	0.58
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-1.5 (-4.2; 1.2)	-1.2 (-3.9; 1.5)	-0.6 (-3.3; 2.0)	-0.5 (-3.1; 2.0)	-0.2 (-0.9; 0.6)	0.63
Total cholesterol (mg/dL)							
Mean ± SD	149.4 ± 26.3	148.2 ± 25.0	154.6 ± 30.3	154.6 ± 30.3	154.4 ± 25.7		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-1.1 (-9.3; 7.1)	5.3 (-3.8; 14.4)	5.5 (-2.6; 13.6)	5.1 (-3.3; 13.4)	1.9 (-0.7; 4.5)	0.15
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-1.4 (-9.6; 6.8)	4.3 (-5.2; 13.7)	4.5 (-3.6; 12.6)	5.1 (-3.2; 13.5)	1.9 (-0.7; 4.6)	0.15
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-2.0 (-10.3; 6.2)	4.1 (-5.2; 13.4)	5.3 (-2.7; 13.2)	5.6 (-2.6; 13.9)	2.3 (-0.4; 4.9)	0.09
HDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	49.4 ± 10.3	48.5 ± 9.6	50.5 ± 10.8	50.1 ± 9.3	51.8 ± 9.9		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-0.8 (-4.0; 2.4)	1.2 (-2.2; 4.5)	0.7 (-2.4; 3.9)	2.5 (-0.8; 5.7)	0.7 (-0.3; 1.8)	0.18
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-1.6 (-4.7; 1.6)	0.4 (-3.2; 3.9)	0.0 (-3.2; 3.2)	2.1 (-1.0; 5.2)	0.7 (-0.3; 1.7)	0.17
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-1.4 (-4.4; 1.7)	0.4 (-3.1; 3.9)	-0.2 (-3.4; 3.0)	1.9 (-1.2; 5.0)	0.6 (-0.4; 1.6)	0.25
LDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	81.9 ± 24.3	84.4 ± 19.7	91.1 ± 25.6	90.2 ± 19.9	87.1 ± 26.0		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	2.5 (-4.6; 9.6)	9.2 (1.2; 17.3)	8.3 (1.2; 15.4)	5.2 (-2.9; 13.3)	1.3 (-1.2; 3.8)	0.30
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	3.0 (-4.0; 9.9)	8.2 (0.2; 16.3)	7.4 (0.3; 14.5)	5.5 (-2.3; 13.4)	1.4 (-1.1; 3.9)	0.27
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	2.2 (-4.6; 9.0)	8.1 (0.3; 16.0)	8.3 (1.4; 15.1)	6.2 (-1.5; 13.8)	1.8 (-0.6; 4.3)	0.14
Triglyceride (mg/dL)							
Mean ± SD	89.1 ± 41.4	74.7 ± 34.7	75.1 ± 34.2	78.1 ± 31.9	77.0 ± 33.0		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	-14.4 (-26.6; -2.2)	-14.0 (-26.2; -1.8)	-11.0 (-22.9; 0.8)	-12.1 (-24.1; -0.1)	-2.1 (-5.8; 1.5)	0.26
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-14.2 (-26.6; -1.8)	-14.8 (-27.1; -2.5)	-11.7 (-22.8; -0.5)	-12.0 (-24.2; 0.2)	-2.1 (-5.9; 1.6)	0.27
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-15.8 (-27.9; -3.7)	-15.1 (-27.0; -3.3)	-9.8 (-20.4; 0.7)	-10.8 (-22.4; 0.9)	-1.3 (-5.0; 2.5)	0.51

Abbreviations SD: Standard Deviation; 95%CI: 95% Confidence Interval; Q: quintile; SBP: systolic blood pressure; HDL-c: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein-cholesterol.

^a From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as the continuous outcomes and adiponectin as the predictor.

^b From linear regression adjusted for sex, age, screen time, and *per capita* income as the continuous outcome.

^c From linear regression adjusted for sex, age, screen time, *per capita* income, and % body fat as the continuous outcome.

^d From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and adiponectin concentration per 1SD (continuous) as the predictor.

^e Test for linear trend when a variable representing ordinal categories of adiponectin concentrations were introduced into the linear regression as continuous predictors. Robust estimates of the variance were specified in all models.

*P<0.05

Appendix 4. Cardiometabolic risk markers according to chemerin concentrations in schoolchildren. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk markers	Chemerin (quintiles - ng/mL)					Per 1 SD ^d	P, trend ^e
	Q1 (≤ 35.1) (n=75)	Q2 (35.2 to 52.1) (n=76)	Q3 (52.2 to 74.1) (n=76)	Q4 (74.2 to 117.9) (n=76)	Q5 (> 117.9) (n=75)		
SBP (Z score)							
Mean ± SD	0.20 ± 0.62	0.22 ± 0.85	0.27 ± 0.84	0.32 ± 0.62	0.24 ± 0.84		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.0 (-0.2; 0.3)	0.1 (-0.2; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.93
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.0 (-0.2; 0.3)	0.1 (-0.2; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.1 (-0.2; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.79
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.1 (-0.1; 0.3)	-0.1 (-0.3; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.60
DBP (Z score)							
Mean ± SD	0.03 ± 0.56	-0.01 ± 0.58	0.09 ± 0.58	0.21 ± 0.56	0.12 ± 0.63		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.0 (-0.2; 0.1)	0.1 (-0.1; 0.2)	0.2 (0.0; 0.4)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (0.0; 0.1)	0.23
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	-0.1 (-0.2; 0.1)	0.0 (-0.1; 0.2)	0.2 (0.0; 0.3)	0.1 (-0.1; 0.3)	0.0 (0.0; 0.1)	0.18
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	-0.1 (-0.3; 0.1)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.1 (0.0; 0.3)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (0.0; 0.1)	0.45
HOMA-IR							
Mean ± SD	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.8	1.4 ± 1.2	1.3 ± 1.8	1.1 ± 0.6		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.1 (-0.2; 0.3)	0.3 (0.0; 0.6)	0.2 (-0.3; 0.6)	0.0 (-0.2; 0.3)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.89
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	0.0 (-0.2; 0.3)	0.2 (-0.1; 0.5)	0.2 (-0.3; 0.6)	0.0 (-0.2; 0.2)	0.0 (-0.1; 0.1)	0.71
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.0 (-0.2; 0.2)	0.1 (-0.1; 0.4)	0.1 (-0.3; 0.5)	-0.2 (-0.4; 0.0)	-0.1 (-0.1; 0.0)	0.10
Total cholesterol (mg/dL)							
Mean ± SD	147.4 ± 22.1	153.3 ± 26.0	153.1 ± 25.9	151.5 ± 29.8	156.2 ± 27.5		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	5.9 (-1.9; 13.6)	5.7 (-2.0; 13.4)	4.1 (-4.3; 12.5)	8.8 (0.8; 16.8)	0.3 (-2.2; 2.8)	0.80
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	5.6 (-2.1; 13.4)	5.6 (-2.2; 13.5)	4.6 (-3.8; 13.0)	8.3 (0.2; 16.4)	0.2 (-2.3; 2.7)	0.89
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	5.2 (-2.6; 12.9)	5.1 (-2.9; 13.0)	4.2 (-4.1; 12.6)	7.0 (-1.2; 15.3)	-0.2 (-2.7; 2.3)	0.88
HDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	49.9 ± 10.3	50.8 ± 10.1	49.4 ± 9.4	50.2 ± 10.8	50.1 ± 9.6		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	0.8 (-2.4; 4.1)	-0.5 (-3.7; 2.6)	0.2 (-3.2; 3.6)	0.1 (-3.1; 3.3)	-0.3 (-1.2; 0.6)	0.52
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	1.2 (-2.1; 4.4)	0.0 (-3.1; 3.1)	0.3 (-3.0; 3.7)	0.6 (-2.6; 3.8)	-0.2 (-1.1; 0.7)	0.61
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	1.4 (-1.9; 4.7)	0.3 (-2.8; 3.4)	0.5 (-2.8; 3.9)	1.2 (-2.0; 4.4)	-0.1 (-1.0; 0.8)	0.84
LDL-c (mg/dL)							
Mean ± SD	83.7 ± 19.6	89.2 ± 24.6	87.5 ± 22.1	84.0 ± 23.9	90.4 ± 26.0		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	5.5 (-1.6; 12.7)	3.8 (-2.9; 10.5)	0.4 (-6.7; 7.4)	6.7 (-0.8; 14.1)	-0.1 (-2.3; 2.1)	0.93
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	4.8 (-2.3; 12.0)	3.4 (-3.3; 10.1)	0.9 (-5.9; 7.8)	5.5 (-1.7; 12.7)	-0.4 (-2.4; 1.7)	0.71
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	4.2 (-2.9; 11.3)	2.6 (-4.2; 9.3)	0.5 (-6.2; 7.2)	3.8 (-3.3; 10.9)	-0.9 (-2.9; 1.2)	0.40
Triglyceride (mg/dL)							
Mean ± SD	73.8 ± 30.5	76.6 ± 36.3	81.5 ± 42.2	81.5 ± 35.7	80.8 ± 31.3		
Unadjusted difference (95%CI) ^a	Reference	2.8 (-8.0; 13.5)	7.7 (-4.1; 19.4)	7.7 (-2.9; 18.3)	7.0 (-2.9; 17.0)	1.1 (-2.2; 4.5)	0.51
Adjusted difference (95%CI) ^b	Reference	1.5 (-9.1; 12.2)	6.2 (-5.7; 18.1)	7.7 (-2.9; 18.2)	5.6 (-4.3; 15.4)	0.9 (-2.3; 4.1)	0.56
Adjusted difference (95%CI) ^c	Reference	0.1 (-10.3; 10.5)	4.4 (-6.9; 15.7)	6.5 (-3.9; 16.9)	1.8 (-8.0; 11.6)	0.0 (-3.4; 3.3)	0.98

Abbreviations SD: Standard Deviation; 95%CI: 95% Confidence Interval; Q: quintile; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HOMA-IR: homeostasis assessment model of insulin resistance; HDL-c: high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein-cholesterol.

^a From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as the continuous outcomes and chemerin as the predictor.

^b From linear regression adjusted for sex, age, screen time, and *per capita* income as the continuous outcome.

^c From linear regression adjusted for sex, age, screen time, *per capita* income, and % body fat as the continuous outcome.

^d From a linear regression model with cardiometabolic risk markers as continuous outcomes and chemerin concentration per 1SD (continuous) as the predictor.

^e Test for linear trend when a variable representing ordinal categories of chemerin concentrations were introduced into the linear regression as continuous predictors. Robust estimates of the variance were specified in all models.

*P<0.05

6.2 Artigo original 2

Obesogenic environment around schools is associated with body adiposity and low-grade inflammation among Brazilian children

Artigo a ser submetido no periódico British Journal of Nutrition (Qualis Quadriênio 2013-2016: A1).

Background: Environmental characteristics around schools could influence food choices and commuting to school and, consequently, may be associated with body adiposity and low-grade inflammation in children.

Objective: To evaluate the association of obesogenic environment characteristics around schools with body adiposity and adipokine concentrations in children from Brazilian medium-sized city.

Methods: This is a cross-sectional study carried out with 378 children aged 8 and 9 years enrolled in all schools in the urban area of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. The body adiposity distribution was assessed using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Concentrations of leptin, retinol-binding protein 4 (RBP4), adiponectin, and chemerin were measured. Predominantly ultra-processed food stores, public spaces for leisure and/or physical activities, green spaces, walkability, traffic accidents, and crime were evaluated as characteristics of obesogenic environment. Four hundred road network buffer was the neighborhood unit used to assess the environment around schools. To test association of environment characteristics with body adiposity and adipokine concentrations, linear regression models were performed with Generalized Estimating Equations (GEE).

Results: The higher density of predominantly ultra-processed food stores were directly associated with body and android fat, as well as with RBP4 concentration. Public spaces for recreational and/or physical activities were inversely associated with RBP4 and chemerin. Green spaces were inversely associated with body and android fat, as well as with chemerin. Walkability, traffic accidents, and crime were directly associated with body and android fat.

Conclusions: Characteristics of obesogenic environment around schools were associated with body adiposity measures and inflammatory adipokine concentrations in Brazilian children from medium-sized city. Creating and/or improving access to healthy and safe environments

may promote healthier eating habits and lifestyles and, thus, be one of the strategies to reduce body fat and low-grade inflammation associated in children.

Keywords: Adipokines; Adiposity; Children; Built environment; Food environment; Inflammation; Urban health

Introduction

Obesity is characterized by accumulation of adipose tissue (WHO, 2000), which is associated with adipokine concentrations, such as the higher leptin (Zhang et al., 2017), retinol-binding protein 4 (RBP4) (Castro et al., 2014), and chemerin (Landgraf et al., 2012) (pro-inflammatory adipokines); and a lower adiponectin (anti-inflammatory adipokine) (Domingos et al., 2014).

In this sense, obesity and low-grade inflammation are multifactorial conditions resulting from the interaction of biological, social, and environmental factors (Blüher, 2019). Obesogenic environment refers to environmental conditions (infrastructure, social, and cultural) that influence individuals and populations to choose lifestyles that promote obesity, such as unhealthy eating and lower recreational and/or physical activities (Lake; Townshend, 2006).

The availability and/or density of predominantly ultra-processed food stores around schools could influence the prevalence of obesity in children and adolescents (Jia et al., 2019; Gilliland et al., 2012). However, a recent systematic review showed a lack of consensus on the relationship between food stores and obesity in the pediatric population (Peres et al., 2020).

Additionally, the poor infrastructure and unsafety from traffic accidents and crime have been related with a less walking as a transport mode and the availability and/or access to spaces for recreational and/or physical activities, which may cause greater sedentary behavior (Lovasi et al., 2011; Macdonald et al., 2016). For this reason, some studies evaluated the association of green spaces (Paciência et al., 2021), walkability (Burgoine et al., 2015), and spaces for recreational and/or physical activities (Chiang et al., 2017) with obesity in children and adolescents.

The relationship of obesogenic environment with inflammatory markers is still poorly investigated in young ages, mainly around schools. Given the lack of studies, we aimed to

evaluate the association of obesogenic environment characteristics around schools with body adiposity and adipokine concentrations in children from Brazilian medium-sized city. Our hypothesis is that unsafe environments that promote unhealthy food choices and lifestyle are associated with higher body adiposity measures and pro-inflammatory adipokines.

Methods

Study design, setting, and sample

This is a cross-sectional study conducted in 2015 with children aged 8 and 9 years enrolled in all schools in the urban area of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. According to 2010 Census, the city has an area of 299 km², 72,244 inhabitants, of which 93.2% live in urban areas, and the Gross Domestic Product (GDP) per capita is US\$ 4,682.22 (R\$ 19,869.94) (IBGE, 2017). Viçosa is a medium-sized city, located in the middle of a mountainous valley with predominantly rugged terrain. It is characterized by being a university city and having a more urban than agricultural economy, highlighting the role of the tertiary sector (commerce and services) as the main economic activity (Pereira, 2005).

This study is part of two major surveys:

1. Schoolchildren Health Assessment Survey (*Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar*, PASE, in portuguese), an investigation that aimed to assess the cardiovascular health of children aged 8 and 9 years in Viçosa. In 2015, the city had 17 public and 7 private schools in the urban area, with a total of 1,464 enrolled children between 8 and 9 years. The sample size calculation, sampling process and non-inclusion criteria were described previously (Milagres et al., 2017). Briefly, 378 children were selected by stratified random sampling. We did not include children with health problems that altered their nutritional status or body composition; chronic use of medicine that affected the glucose and/or lipid metabolism; and when the parents/guardians could not be contacted after three attempts.

2. Data collection of the built environment of the urban area of Viçosa (MG), which has information on food environment, built environment, spaces for physical activity, and neighborhood socioeconomic profile of the urban area.

These surveys were carried out following the guidelines established in the Declaration of Helsinki and approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV) (reference numbers 663.171/2014 and 1.821.618/2016); and it was

also approved by the Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals. All parents/guardians signed an informed consent form.

Body adiposity markers

Body adiposity measures were assessed by a specialized technician using the DXA method (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA) in the diagnostic imaging sector of the UFV Health Center. Due to the low radiation dose, DXA is a safe reference method for assessing body composition in childhood (Sopher, Shen, and Pietrobelli, 2005). The children were fasted, wearing light clothing and without metal, lying in supine position on a stretcher until the reading was completed by the equipment. Then, a report was generated with information on body and android fat (%). The android region is the area between the ribs and the pelvis, being totally enclosed by the trunk region (Stults-Kolehmainen et al, 2013).

Inflammatory markers

In a 12-hour fast, the blood samples were collected in the clinical analysis sector of the UFV Health Center by venipuncture in the antecubital region. The serum and plasma were separated and stored in 1.5 mL Eppendorf tubes at -80°C. We analyzed leptin, retinol-binding protein 4 (RBP4), adiponectin and chemerin.

Leptin serum was analyzed by an enzyme immunoassay method, with coefficient of variation intra-assay <13.3% and inter-assay <12.7% (KAP2281, DIAsource®, Louvain-la-Neuve, Belgium; standardized protocols from *Diagnósticos do Brasil*). Plasma concentrations of RBP4, adiponectin and chemerin were quantified by commercial ELISA sandwich kits, with coefficients of variation intra-assay <10% and inter-assay <12% (human RBP4: SEA929Hu; human adiponectin: SEA605Hu; human chemerin: SEA945Hu, Cloud Clone Corp.®, Houston, TX, USA; standardized protocols from *Laboratório Especializado em Análises Científicas* - LEAC).

Obesogenic environment characteristics

Road network buffer was the neighborhood unit used to assess the obesogenic environment around schools. Using the addresses of each school, we obtained buffers of 400 m. It is suggested to use 400 m buffer as corresponding to a 5 minutes' walk (Day and Pearce, 2011; Smith et al., 2013).

We performed an objective assessment of the urban food environment and the public spaces for recreational and/or physical activities in the city. Using urban census tracts maps, trained researchers walked every street and, when identifying a food store and a public space (squares, places for walking, among others), a specific questionnaire was filled out. For food stores, we used four types of questionnaires, adapted from a tool developed in Brazil, as follows: (a) Objective assessment tool for food stores for household consumption; (b) Objective assessment tool for food stores for immediate consumption; (c) Objective assessment tool for mobile food vendors; (d) Objective assessment tool for farmer's markets (Duran, 2013). Each food store was classified according to the Technical Study "Mapping Food Deserts in Brazil" by *Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional* (CAISAN, 2018), which considers the degree of food processing according to the NOVA classification system. Stores whose ultra-processed foods represents more than 50% of the total products available for sale were classified as predominantly ultra-processed food stores (CAISAN, 2018). Public spaces for recreational and/or physical activities were assessed using the adapted Physical Activity Resource Assessment (PARA) instrument (Lee et al., 2005). For each food store and public space, the geographical coordinates (latitude and longitude) were obtained.

The green spaces were obtained from the georeferenced database at the *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE, 2010). This database contains information if, on the face of the block at observation or its facing face or the median strip, there was a green space, that is, if there was a tree along the sidewalk and/or on a median strip that separates opposing lanes of traffic on divided roadways, even if only in part. Presence of green space was also considered when existing in areas without paving and/or without sidewalk. The percentage of presence in the census tract was determined dividing the total number of households that had the characteristic by the total number of households in the tract and then, multiplying by 100.

The walkability index proposed by Vegi et al. (2020) was used, which considers residential density, presence of sidewalk (%), commercial density, presence of public lighting

(%), and the density of intersections between streets (connectivity). The measurements of these walkability index components were described previously (Vegi et al., 2020).

Information on traffic accidents and crime in 2015 was provided by the *Secretaria de Segurança Pública do Estado de Minas Gerais*. For each reported occurrence, the geographical coordinates (latitude and longitude) were obtained.

The geographic coordinates (latitude and longitude) of each school were obtained from addresses using the Google Maps online search service (<https://www.google.com/maps?hl=en>). All characteristics presented in geographical coordinates were reprojected from the WGS 84 Geographic Coordinate System to the Projected Coordinate System, Universal Transverse Mercator System (UTM), 23S spindle, SIRGAS 2000 datum, using ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA).

Public spaces for leisure and/or physical activity, traffic accidents, and crime were counted within buffer around schools. For the other variables, the census tracts averages inserted within buffer around schools were obtained. For analysis purposes, we calculated the density of the values per 1000 inhabitants inside the buffer and categorized them according to the 50th percentiles.

Adjustment variables

Individual and family information, such as age, sex, per capita income (US\$), maternal education (years), were collected through a semi-structured questionnaire. Per capita income was calculated by dividing the total household income by the actual number of dependent residents on that income at household.

The school location (downtown/periphery) was evaluated, and the neighborhood income was obtained by the mean income of the census tracts from the 2010 Census inserted within buffer around schools.

Statistical analysis

The distribution of variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Descriptive analysis of individual and environmental characteristics was performed by calculating frequency distributions for categorical variables and mean and standard deviation (DP) for continuous variables.

For the spatial analyses, choropleth maps were created to visualize the spatial distribution of the schools according to localization (downtown or periphery) and the densities of environmental characteristics around schools according to 50th percentile.

To test association between variables of obesogenic environment (independent variables) and body adiposity and adipokine concentrations (dependent variables), linear regression models were performed with Generalized Estimating Equations (GEE), which considers the aggregate effect of individuals (schools). We used the exchangeable correlation structure, which is recommended when the observations are grouped into some specific structure, assuming that the correlation of observations between individuals in a group is the same (Hanley et al., 2003). Models were adjusted by age, sex, per capita income, maternal education, school location, and neighborhood income.

The association was estimated by β coefficient and their respective 95% confidence intervals (95% CI). Data analyses were performed using the statistical software Stata® version 14 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA). The level of significance for all statistical tests was set at 0.05.

Results

Considering the individual characteristics, the mean $\pm$ SD age of participants was 8.5 ± 0.5 years; 52.1% were girls. The means $\pm$ SD of body and android fat (%) were, respectively, 24.2 ± 10.1 and 17.7 ± 12.2 . The means $\pm$ SD of leptin, RBP4, adiponectin, and chemerin concentrations were, respectively, 5.7 ± 9.5 ng/mL, 4.0 ± 0.7 μ g/mL, 13.6 ± 7.4 μ g/mL, and 83.6 ± 64.8 ng/mL. Among the 24 evaluated schools, 70.8% (n=17) were public and 37.5% (n=9) were in downtown (Figure 1).

We identified 612 food stores, of which 43.6% (n=267) were predominantly ultra-processed (52.1% were bars). Twenty-three public spaces for recreational and/or physical activities were evaluated, of which 12 (52.2%) were squares. In 2015, 677 traffic accidents (57.6% with victims) and 1312 crimes (81% thefts/robbery) were recorded in Viçosa (Table 1). All environmental characteristics showed higher densities around schools in the downtown area, as well as a higher neighborhood income (Figure 2).

The density of predominantly ultra-processed food stores was directly associated with body and android fat, as well as with RBP4. A higher density of public spaces for recreational and/or physical activities was associated with the lower RBP4 and chemerin concentrations.

The density of green spaces was inversely associated with body and android fat, as well as with chemerin. The higher densities of walkability, traffic accidents, and crime were directly associated with body and android fat (Table 2).

Discussion

This cross-sectional study supported the hypothesis that characteristics of the obesogenic environment around schools were associated with body adiposity measures in children. In addition, we observed the relationship of these environmental characteristics with pro-inflammatory adipokine concentrations already in childhood.

Although a several studies investigated the characteristics of obesogenic environment in the residential context and in high-income countries (Ghenadenik et al., 2018, Zhou et al., 2020), we explored these associations around schools and in a middle-income country, which have different urban development patterns (Gascon, Vrijheid, and Nieuwenhuijsen, 2016). The environment around schools can influence food choices and commuting to school (Barquera et al., 2018; Broberg; Sarjala, 2015). Therefore, strategies to improve the environment around it can be adopted to reduce the obesity prevalence and comorbidities in children.

Our findings showed that density of predominantly ultra-processed food stores around schools was directly associated with body and android fat, as well as with RBP4. A higher density of fast-food outlets and the number of mobile unhealthy food vendors around schools were associated with a higher BMI in children from Canada and Mexico, respectively (Gilliland et al., 2012; Barrera et al., 2016). Regarding inflammatory markers, children from Massachusetts, United States, living in areas with higher access to healthy food showed lower C-reactive protein (CRP) (Aris et al., 2021). More than half of the predominantly ultra-processed food stores were from bars, demonstrating that, since earlier ages, children can be exposed to alcoholic beverages, soda, snacks, fried foods, and candies. Other investigation showed a direct association between pro-inflammatory diet, represented in the majority by ultra-processed foods, and higher adipokine concentrations in children (Suhett et al., 2021); however, further investigations with markers of adiposity-related inflammation are necessary to understand this association.

We found an inverse association of public spaces for recreational and/or physical activities with RBP4, and chemerin. In adolescents from Taiwan, facilities for physical

activities around schools were associated with lower abdominal adiposity measurements (Chiang et al., 2017). In contrast, in Canada, there was no association between recreation opportunities around schools and BMI z-score (Gilliland et al., 2012). There is a lack of studies that evaluated the relationship of these spaces with inflammatory markers in children, requiring further investigations with other samples to understand this relationship.

Our results showed that green spaces were inversely associated with body and android fat, as well as with chemerin. Differently, a study with children from Porto, Portugal, demonstrated an association between the built environment (construction sites, land without current use, and railways), BMI, and body fat around schools, but no association was found for green areas (Paciência et al., 2021). The higher density of green spaces around schools has been related with a less exposure to traffic-related air pollutants (Dadvand et al., 2015). These pollutants have been associated with increased adiposity and inflammation risk by various mechanisms, such as modifying adipocyte differentiation, eating behavior regulation, metabolic homeostasis, and changes in the gastrointestinal tract and microbiota composition (Wang et al., 2016). Moreover, green spaces may reduce obesity and inflammation by motivating the practice of recreational and/or physical activities, once they indicate the presence of open areas favorable to outdoor and healthy habits and, thus, reducing sedentary behavior (Bedimo-Rung et al., 2005).

We found a direct association of walkability with unhealthy outcomes, such as body and android fat. The relationship between walkability and health outcomes appears to be still controversial (Yang et al., 2021). In a Canadian study, walkable school neighborhoods were not associated with active travel to school and were inversely associated with free play in children (Janssen and King, 2015). Although the walkability index used considers important characteristics that favor walking (residential and commercial densities, intersections between roads, the presence of sidewalks and public lighting), other individual and environmental factors may be considered, such as slope, parents' perception of neighborhood safety, aesthetics of the landscape, and the quality of stores along the street (Janssen, Ferrao, and King, 2016; Yang et al., 2021). As well as walkability, characteristics such as traffic accidents and crimes had a higher density in downtown, which can lead to a perception of insecurity by parents and, consequently, modify the associations between walkability and children's health outcomes. In addition, more than half of the children in the sample used some transport vehicle to school (data not shown). Thus, we highlight the importance of walkability as a motivator for children and their guardians to adopt walking as a transport mode, to reduce

traffic-related air pollution, noise, and sedentary behavior. However, given the unexpected findings between walkability and body adiposity, further studies are needed to better understand these relationships.

The higher densities of traffic accidents and crime are characteristics of an unsafe environment, and it can reduce the active transport form and the access and/or availability to food stores and health-promoting spaces (Larouche et al., 2014; Tung et al., 2016). Our results demonstrated a direct association of traffic accidents and crime with body and android fat. Violent crime around schools was directly associated with obesity in children from California, United States (Ortega Hinojosa et al., 2018). In contrast, a study carried out in Spokane, United States, showed no association between traffic accidents around schools and obesity in children (Amram et al., 2020). Urban traffic is related to perceived safety, which may affect the motivation to practice outdoor activities and active transport mode (Lange et al., 2011; Larouche et al., 2014).

Our work have several strengths, such as: (1) this is one of the few studies on urban environment carried out in a middle-income country; (2) this study was carried out exclusively with children, which minimizes the possible hormonal influences on body composition and biochemical data; (3) according to our knowledge, this is the first Brazilian epidemiological study to assess the relationship of the urban environment around schools with adiposity (measured by DXA, a reference method) and adipokine concentrations in children; (4) in the studied city, economic, cultural, and social activities are concentrated in downtown and, for this reason, we adjusted the analysis for the school location. As limitations, although some environmental characteristics were obtained from the 2010 Census database, such as green spaces, walkability, and neighborhood income, they are information of high quality, allowing the comparison between different Brazilian cities and the replication of analyzes in future works.

We concluded that obesogenic environment around schools was associated with body adiposity measures and inflammatory adipokine concentrations in children from Brazilian medium-sized city. Public policies are necessary to create and/or improve the availability and/or access to a safe environment that promotes healthy choices of eating habits and lifestyle and, consequently, be one of the strategies to reduce body fat and low-grade inflammation associated in children.

Acknowledgements: We are grateful to all the children who participated in this study and their guardians. We thank the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG) for their financial support; and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) and the FAPEMIG for the scholarships granted to MS Filgueiras and FM Albuquerque. We appreciate BioClin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) for their support in the biochemical analyses.

Financial Support: This work was supported by the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq - grant numbers 407547/2012-6, 478910/2013-4, and 458523/2014-3), *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG - grant numbers APQ-02052-14 and CDS-APQ-02979-16), and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES - code 001). The CNPq, FAPEMIG, and CAPES had no role in the design, analysis or writing of this paper.

Conflict of Interest: None.

Authorship: M.S.F. assisted the conception and design of this work, assisted data collection, analysis, and interpretation of the data, conducted the literature search, as well as wrote the manuscript. A.S.F.V. assisted data collection, analysis, interpretation of the data, revised, and approved the final version to be published. F.M.A. assisted data collection, revised, and approved the final version to be published. A.S.C. and D.S.G. assisted data analysis, interpretation of data revised, and approved the final version to be published. J.B. revised and approved the final version to be published. M.C.P. and J.F.N. designed the study including the data collection, coordinated, and supervised and approved the final version to be published.

Ethical Standards Disclosure: This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving research study participants were approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV) (reference numbers 663.171/2014 and 1.821.618/2016); and it was also approved by the Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals. Written informed consent was obtained from all parents/guardians.

References

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
2. Zhang M, Cheng H, Zhao X, Hou D, Yan Y, Cianflone K, Li M, Mi J. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. *Child Obes.* 2017; 13(3): 213-221.
3. Castro APP, Cândido APC, Nicolato RL, Caldas IS, Machado-Coelho GL. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance are related to body fat in primary and secondary schoolchildren: the Ouro Preto study. *Eur J Nutr.* 2014; 53(2): 433-440.
4. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4): E556-564.
5. Domingos ALG, Machado-Coelho GLL, Volp ACP, Oliveira FLP, Caldas IS, Freitas SN. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp.* 2014; 30(1): 66-74.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(5): 288-298.
7. Lake A, Townshend T. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. *J R Soc Promot Health.* 2006; 126: 262–267.
8. Jia P, Xue H, Cheng X, Wang Y. Effects of school neighborhood food environments on childhood obesity at multiple scales: a longitudinal kindergarten cohort study in the USA. *BMC Med.* 2019; 17(1): 99.
9. Gilliland JA, Rangel CY, Healy MA, Tucker P, Loebach JE, Hess PM, He M, Irwin JD, Wilk P. Linking childhood obesity to the built environment: a multi-level analysis of home and school neighbourhood factors associated with body mass index. *Can J Public Health.* 2012; 103(9 Suppl 3): eS15-21.
10. Peres CMC, Gardone DS, Costa BVL, Duarte CK, Pessoa MC, Mendes LL. Retail food environment around schools and overweight: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020; 78(10): 841-856.

11. Lovasi GS, Jacobson JS, Quinn JW, Neckerman KM, Ashby-Thompson MN, Rundle A. Is the environment near home and school associated with physical activity and adiposity of urban preschool children? *J Urban Health*. 2011; 88(6): 1143-1157.
12. Macdonald L, McCrorie P, Nicholls N, Ellaway A. Walkability around primary schools and area deprivation across Scotland. *BMC Public Health*. 2016; 16: 328.
13. Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Mendes F, Farraia M, Cunha P, Silva D, Delgado L, Padrão P, Moreira P, Moreira A. A cross-sectional study of the impact of school neighbourhood on children obesity and body composition. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(2): 535-545.
14. Burgoine T, Jones AP, Namenek Brouwer RJ, Benjamin Neelon SE. Associations between BMI and home, school and route environmental exposures estimated using GPS and GIS: do we see evidence of selective daily mobility bias in children? *Int J Health Geogr*. 2015; 14: 8.
15. Chiang PH, Huang LY, Lee MS, Tsou HC, Wahlqvist ML. Fitness and food environments around junior high schools in Taiwan and their association with body composition: Gender differences for recreational, reading, food and beverage exposures. *PLoS One*. 2017; 12(8): e0182517.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@-Minas Gerais: Viçosa. Brasil: IBGE. <http://cod.ibge.gov.br/690> (accessed November 2020).
17. Pereira MFV. Contradições de uma “cidade científica”: processo de urbanização e especialização territorial em Viçosa (MG). *Caminhos de Geografia*. 2005; 18(16): 197-206.
18. Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MS, Albuquerque FM, Castro APP, Pessoa MC, Peluzio MCG, Novaes JF. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr*. 2017; 20(16): 2878–2886.
19. Sopher A, Shen W, Pietrobelli A. Pediatric body composition methods. In: Heymsfield SB, Lohman TGL, Wang Z, Going SB. *Human Body Composition*. 2ª ed. Illinois: Human Kinetics, 2005. 522p.
20. Stults-Kolehmainen MA, Stanforth PR, Bartholomew JB, Lu T, Abolt CJ, Sinha R. DXA estimates of fat in abdominal, trunk and hip regions varies by ethnicity in men. *Nutr Diabetes*. 2013; 3(3): e64.
21. Day PL, Pearce J. Obesity-promoting food environments and the spatial clustering of food outlets around schools. *Am J Prev Med*. 2011; 40(2): 113-121.

22. Smith D, Cummins S, Clark C, Stansfeld S. Does the local food environment around schools affect diet? Longitudinal associations in adolescents attending secondary schools in East London. *BMC Public Health* 2013; 13: 70.
23. Duran ACFL. Ambiente alimentar urbano em São Paulo, Brasil: avaliação, desigualdades e associação com consumo alimentar. 2013. 276 p. [thesis] University of Sao Paulo, São Paulo. 2013.
24. Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional. Ministério do Desenvolvimento Social/MDS. Estudo técnico: Mapeamento dos desertos alimentares no Brasil. Brasília: MDSA, CAISAN, 2018.
25. Lee RE, Booth KM, Reese-smith JY, Regan G, Howard HH. The Physical Activity Resource Assessment (PARA) instrument: Evaluating features, amenities and incivilities of physical activity resources in urban neighborhoods. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2005; 2(13): 1–9.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Censo Demográfico 2010, <https://censo2010.ibge.gov.br/>, accessed 3 January 2018.
27. Vegi ASF, Fernandes Filho EI, Pessoa MC, Ramos KL, Ribeiro AQ. Walkability and healthy aging: an analytical proposal for small and medium-sized Brazilian cities. *Cad Saude Publica.* 2020; 36(3): e00215218.
28. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD, Forrester JE. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 364–375.
29. Ghenadenik AE, Kakinami L, Van Hulst A, Henderson M, Barnett TA. Neighbourhoods and obesity: A prospective study of characteristics of the built environment and their association with adiposity outcomes in children in Montreal, Canada. *Prev Med.* 2018; 111: 35-40.
30. Zhou Y, Buck C, Maier W, von Lengerke T, Walter U, Dreier M. Built Environment and Childhood Weight Status: A Multi-Level Study Using Population-Based Data in the City of Hannover, Germany. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(8): 2694.
31. Gascon M, Vrijheid M, Nieuwenhuijsen MJ. The Built Environment and Child Health: An Overview of Current Evidence. *Curr Environ Health Rep.* 2016; 3(3): 250-257.
32. Barquera S, Hernández-Barrera L, Rothenberg SJ, Cifuentes E. The obesogenic environment around elementary schools: food and beverage marketing to children in two Mexican cities. *BMC Public Health.* 2018; 18(1): 461.

33. Broberg A, Sarjala S. School travel mode choice and the characteristics of the urban built environment: The case of Helsinki, Finland. *Transport Policy*. 2015; 37: 1–10.
34. Barrera LH, Rothenberg SJ, Barquera S, Cifuentes E. The Toxic Food Environment Around Elementary Schools and Childhood Obesity in Mexican Cities. *Am J Prev Med*. 2016; 51(2): 264-270.
35. Aris IM, Rifas-Shiman SL, Jimenez MP, Li LJ, Hivert MF, Oken E, James P. Neighborhood Child Opportunity Index and Adolescent Cardiometabolic Risk. *Pediatrics*. 2021; 147(2): e2020018903.
36. Suhett LG, Hermsdorff HHM, Ribeiro SAV, Filgueiras MS, Shivappa N, Hébert JR, Novaes JF. The dietary inflammatory index is associated with anti- and pro-inflammatory adipokines in Brazilian schoolchildren. *Eur J Nutr*. 2021. doi: 10.1007/s00394-021-02500-8. Epub ahead of print.
37. Dadvand P, Rivas I, Basagaña X, Alvarez-Pedrerol M, Su J, De Castro Pascual M, Amato F, Jerret M, Querol X, Sunyer J, Nieuwenhuijsen MJ. The association between greenness and traffic-related air pollution at schools. *Sci Total Environ*. 2015; 523: 59-63.
38. Wang Y, Hollis-Hansen K, Ren X, Qiu Y, Qu W. Do environmental pollutants increase obesity risk in humans? *Obes Rev*. 2016; 17(12): 1179-1197.
39. Bedimo-Rung AL, Mowen AJ, Cohen DA. The significance of parks to physical activity and public health: a conceptual model. *Am J Prev Med*. 2005; 28 (2 Suppl 2): 159-168.
40. Yang S, Chen X, Wang L, Wu T, Fei T, Xiao Q, Zhang G, Ning Y, Jia P. Walkability indices and childhood obesity: A review of epidemiologic evidence. *Obes Rev*. 2021; 22 Suppl 1(Suppl 1): e13096.
41. Janssen I, King N. Walkable school neighborhoods are not playable neighborhoods. *Health Place*. 2015; 35: 66-69.
42. Janssen I, Ferrao T, King N. Individual, family, and neighborhood correlates of independent mobility among 7 to 11-year-olds. *Prev Med Rep*. 2015; 3: 98-102.
43. Larouche R, Chaput JP, Leduc G, Boyer C, Bélanger P, LeBlanc AG, Borghese MM, Tremblay MS. A cross-sectional examination of socio-demographic and school-level correlates of children's school travel mode in Ottawa, Canada. *BMC Public Health*. 2014; 14: 497.

44. Tung SE, Ng XH, Chin YS, Mohd Taib MN. Associations between parents' perception of neighbourhood environments and safety with physical activity of primary school children in Klang, Selangor, Malaysia. *Child Care Health Dev.* 2016; 42(4): 478-485.
45. Ortega Hinojosa AM, MacLeod KE, Balmes J, Jerrett M. Influence of school environments on childhood obesity in California. *Environ Res.* 2018; 166: 100-107.
46. Amram O, Amiri S, Lutz RB, Crowley A, Monsivais P. The Association Between Obesity, Socio-Economic Status, and Neighborhood Environment: A Multi-Level Analysis of Spokane Public Schools. *J Community Health.* 2020; 45(1): 41-47.
47. Lange D, Wahrendorf M, Siegrist J, Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Müller MJ. Associations between neighbourhood characteristics, body mass index and health-related behaviours of adolescents in the Kiel Obesity Prevention Study: a multilevel analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(6): 711-719.

Table 1. General characteristics of predominantly ultra-processed food stores, public spaces for recreational and/or physical activities, traffic accidents, and crimes in Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Characteristics	n (%)
<i>Predominantly ultra-processed food stores</i>	
Bars	139 (52.1%)
Cafeteria	68 (25.5%)
Ice cream shop	23 (8.6%)
Mobile unhealthy food vendors	13 (4.9%)
Candy stores	10 (3.7%)
Beverage's distributors	8 (3.0%)
Convenience stores	6 (2.2%)
<i>Public spaces for recreational and/or physical activities</i>	
Square	12 (52.2%)
Construction site	6 (26.2%)
Multisport court/Soccer field/Sports square	4 (17.3%)
Park	1 (4.3%)
<i>Traffic accidents</i>	
With victim	390 (57.6%)
Without victim	287 (42.4%)
<i>Crimes</i>	
Theft/robbery	1063 (81.0%)
Bodily injury	209 (15.9%)
Murder	26 (2.0%)
Rape/Extortion/Kidnapping and false imprisonment	13 (1.1%)

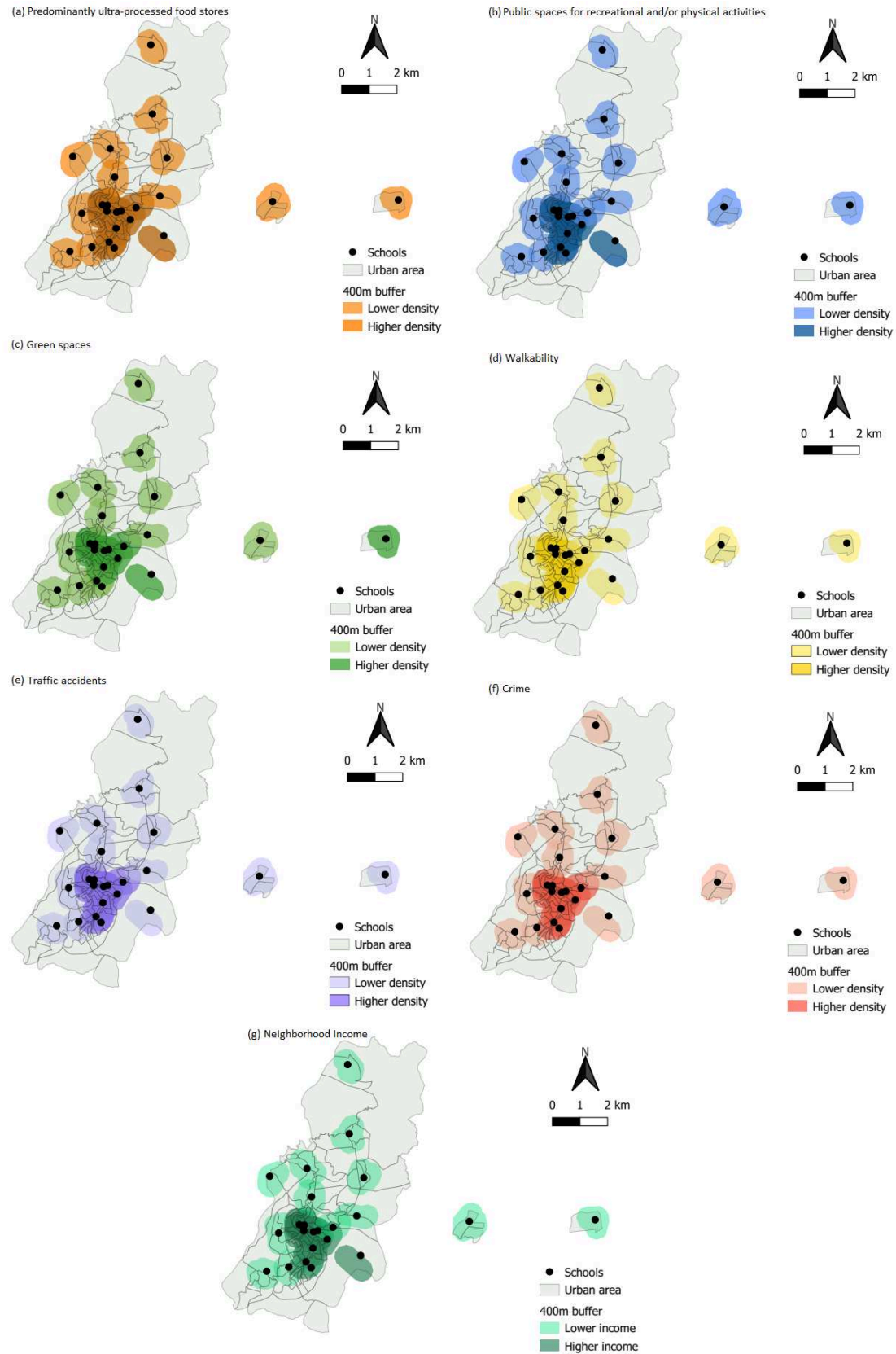


Figure 2. Densities of predominantly ultra-processed food stores (a), public spaces for recreational and/or physical activities (b), green spaces (c), walkability (d), traffic accidents (e), crime (f), and neighborhood income (g) around urban schools. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.

Table 2. Association of obesogenic environment around urban schools with body adiposity measures and adipokine concentrations in children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Environmental characteristics	Body fat (%) β (95%CI)	Android fat (%) β (95%CI)	Leptin (ng/mL) β (95%CI)	Adiponectin (μg/mL) β (95%CI)	RBP4 (μg/mL) β (95%CI)	Chemerin (ng/mL) β (95%CI)
Predominantly ultra-processed food stores (> 50th percentile)	0.14 (0.06, 0.22)	0.17 (0.02, 0.31)	-0.21 (-0.71, 0.29)	0.08 (-0.08, 0.23)	0.15 (0.09, 0.21)	-0.21 (-0.45, 0.04)
Public spaces for recreational and/or physical activities (> 50th percentile)	-0.07 (-0.16, 0.01)	-0.02 (-0.15, 0.12)	-0.23 (-0.61, 0.14)	-0.03 (-0.23, 0.17)	-0.09 (-0.14, -0.05)	-0.47 (-0.79, -0.15)
Green spaces (> 50th percentile)	-0.14 (-0.28, -0.01)	-0.24 (-0.44, -0.05)	0.27 (-0.16, 0.69)	-0.01 (-0.24, 0.23)	-0.03 (-0.15, 0.09)	-0.39 (-0.63, -0.15)
Walkability (> 50th percentile)	0.17 (0.10, 0.25)	0.30 (0.17, 0.44)	-0.42 (-1.24, 0.40)	-0.28 (-0.62, 0.06)	0.01 (-0.12, 0.13)	-0.03 (-0.36, 0.30)
Traffic accidents (> 50th percentile)	0.16 (0.10, 0.22)	0.25 (0.13, 0.37)	-0.32 (-0.85, 0.22)	-0.09 (-0.37, 0.19)	0.08 (-0.03, 0.19)	-0.13 (-0.38, 0.13)
Crime (> 50th percentile)	0.16 (0.10, 0.22)	0.25 (0.13, 0.37)	-0.32 (-0.85, 0.22)	-0.09 (-0.37, 0.19)	0.08 (-0.03, 0.19)	-0.13 (-0.38, 0.13)

95%CI: 95% confidence interval.

The category of environmental characteristics with values ≤ 50th percentile was considered as reference.

Linear regression models were performed with generalized estimating equations, adjusted for age, sex, per capita income, maternal education, school location, and neighborhood income.

Bold values (P<0.05).

6.3 Artigo original 3

Obesogenic and leptogenic environments around household, body adiposity and low-grade inflammation among Brazilian children: an approach with structural equation models

Artigo a ser submetido no periódico *European Journal of Nutrition* (Qualis Quadriênio 2013-2016: A1).

Abstract

Background: Childhood obesity and adiposity-related inflammation result from the interaction between environmental, family, and individual-child factors. Therefore, it is necessary to understand the role of the obesogenic and leptogenic environments on these outcomes, as well as to identify the factors that mediate this relationship among children.

Objective: To evaluate the direct and indirect effects of obesogenic and leptogenic environments around households on body adiposity, as well as pro- and anti-inflammatory adipokines among Brazilian children.

Methods: This is a cross-sectional study carried out with 367 children aged 8- and 9-years residents in urban area of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. The body adiposity distribution was assessed using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Concentrations of leptin and adiponectin were measured. Four hundred road network buffer was the neighborhood unit used to assess the environmental characteristics around households: predominantly ultra-processed food stores, public spaces for leisure and/or physical activities, green spaces, walkability, traffic accidents, and crime. From these observed characteristics, the latent variables were obtained: obesogenic and leptogenic environments. A hybrid model of structural equations was used to test the direct and indirect effects of obesogenic and leptogenic environments on body fat, as well as concentrations of leptin and adiponectin.

Results: Obesogenic environment had a direct effect on mother's BMI (β : 0.25, $P=0.01$) and on child's body fat (β : 0.17, $P=0.04$), while the direct effect of leptogenic environment on body fat was marginally significant (β : -0.21, $P=0.07$). Mother's BMI and body fat mediated the effect of the obesogenic environment on leptin concentration (β : 0.05, $P=0.02$).

Conclusions: Obesogenic environment around households has a direct effect on body fat, as well as an indirect effect on leptin in Brazilian children, mediated by the mother's BMI and body fat. Our findings may help health planners to develop strategies to improve children's quality of life, as well as their families, and, consequently, preventing and/or reducing obesity and adiposity-related inflammation.

Keywords: Adipokines; Adiposity; Children; Built environment; Food environment; Inflammation; Urban health

Introduction

Overweight and pediatric obesity are considered public health problems as they affect over 340 million children and adolescents worldwide (WHO, 2020). Adipose tissue secretes several peptides, such as adipokines, which are involved in inflammatory and immune functions, cardiovascular homeostasis, among other biological and physiological functions (Kershaw and Flier, 2004; Rodríguez et al., 2015). Some studies have shown that children who are overweight or obese have higher concentrations of pro-inflammatory adipokines, such as leptin, and lower concentrations of anti-inflammatory adipokines, such as adiponectin (Domingos et al., 2014; Frithioff-Bøjsøe et al., 2020; Zhang et al., 2017).

The interaction of individual and environmental factors results in childhood obesity and adiposity-related inflammation (Blüher, 2019; Davison and Birch, 2001). The child's dietary pattern and practice of physical activity are considered proximal determinants of body adiposity (Davison and Birch, 2001). Jointly, their parents' BMI can influence a child's behavior and weight (Davison and Birch, 2001). However, several environmental characteristics may directly or indirectly influence on adiposity markers. An obesogenic environment, whose conditions favor choices for a lifestyle that promotes obesity, such as unhealthy eating and physical inactivity, may be one of the factors influencing childhood obesity (Davison and Birch, 2001; Swinburn, Egger, and Raza, 1999). On the other hand, the presence of a leptogenic environment, that is, one that promotes choices for a healthy lifestyle, such as physical activity and healthy eating, can prevent and/or reduce body fat in children (Davison and Birch, 2001; Swinburn, Egger, and Raza, 1999).

The relationship of obesogenic and leptogenic environments with low-grade inflammatory markers is poorly investigated in children. Obesogenic environmental factors,

such as air pollution and exposure to ultra-processed foods, can promote endocrine dysfunction, impairing the differentiation and size of adipocytes and, consequently, stimulating the production of pro-inflammatory adipokines (Heindel and Blumberg, 2019). Furthermore, few studies with environmental characteristics used the structural equation modeling approach, which allows verifying the direct and indirect effect of the environment on individual characteristics, such as obesity (Carmo et al., 2020a; Saelee et al., 2020).

Given this, we aimed to evaluate the direct and indirect effects of obesogenic and leptogenic environments around households on body adiposity, as well as pro- and anti-inflammatory adipokines among Brazilian children. Our hypothesis is that obesogenic and leptogenic environments have direct and indirect effects on body fat, leptin, and adiponectin.

Methods

Study design, setting, and sample

This cross-sectional study was conducted in 2015 among children aged 8- and 9-years residents in the urban area of Viçosa, a medium-sized city in Minas Gerais, Brazil. The city has an area of 299 km², 72,244 inhabitants, of which 93.2% live in urban areas, and the Gross Domestic Product (GDP) *per capita* is US\$ 4,682.22 (R\$ 19,869.94) (IBGE, 2017). Viçosa is in the middle of a mountainous valley with predominantly rugged terrain, it presents a university city profile and having a more urban than agricultural economy, highlighting the role of the tertiary sector (commerce and services) as the main economic activity (Pereira, 2005).

This study came from two surveys:

1. Schoolchildren Health Assessment Survey (*Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar*, PASE, *in portuguese*), an investigation conducted in 2015 that aimed to assess the cardiovascular health of children aged 8 and 9 years enrolled in all schools in the urban area of Viçosa. The sample size calculation, sampling process and non-inclusion criteria were described previously (Milagres et al., 2017). Briefly, 378 children were selected at school by stratified random sampling. We did not include children with health problems that altered their nutritional status or body composition; chronic use of medicine that affected the glucose and/or lipid metabolism; and when the parents/guardians could not be contacted after three

attempts. For this study, we only analyzed data from children who lived in the urban area of Viçosa (n=367).

2. Data collection of the built environment of the urban area of Viçosa (MG), which has information on food environment, built environment, spaces for physical activity, and neighborhood socioeconomic profile of the urban area.

Both surveys were carried out following the guidelines established in the Declaration of Helsinki and approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV) (reference numbers 663.171/2014 and 1.821.618/2016). The Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals also approved the research to be conducted. All parents/guardians signed an informed consent form.

Body adiposity

Body adiposity measures were assessed by a specialized technician using the DXA method (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA) in the diagnostic imaging sector of the UFV Health Center. Due to the low radiation dose, DXA is a safe reference method for assessing body composition in childhood (Sopher, Shen, and Pietrobelli, 2005). The children were fasted, wearing light clothing and without metal, lying in supine position on a stretcher until the reading was completed by the equipment. Then, a report was generated with information on body fat (%).

Adipokines

The blood samples were collected in a 12-hour fast in the clinical analysis sector of the UFV Health Center by venipuncture in the antecubital region. The serum and plasma were separated and stored in 1.5 mL Eppendorf tubes at -80°C to measure leptin and adiponectin.

Leptin serum was analyzed by an enzyme immunoassay method, with coefficient of variation intra-assay <13.3% and inter-assay <12.7% (KAP2281, DIAsource®, Louvain-la-Neuve, Belgium; standardized protocols from *Diagnósticos do Brasil*). Plasma adiponectin was measured by commercial ELISA sandwich kits, with coefficients of variation intra-assay <10% and inter-assay <12% (human adiponectin: SEA605Hu, Cloud Clone Corp.®, Houston,

TX, USA; standardized protocols from *Laboratório Especializado em Análises Científicas - LEAC*).

Obesogenic and leptogenic environmental characteristics

To assess the obesogenic and leptogenic environmental characteristics around households, we used 400 m road network buffer as the neighborhood unit, which corresponds to a 5 minutes' walk (Day and Pearce, 2011; Smith et al., 2013). The density of predominantly ultra-processed food stores, public spaces for recreational and/or physical activities, traffic accidents, crime, green spaces, neighborhood income and walkability were evaluated.

An objective assessment of the urban food environment and the public spaces for recreational and/or physical activities in the city was performed. Trained researchers, with the aid of urban census tracts maps, walked every street and, when identifying a food store and a public space (squares, places for walking, among others), a specific questionnaire was filled out. Four types of questionnaires were used to assess food stores, adapted from a tool developed in Brazil: (a) Objective assessment tool for food stores for household consumption; (b) Objective assessment tool for food stores for immediate consumption; (c) Objective assessment tool for mobile food vendors; (d) Objective assessment tool for farmer's markets (Duran, 2013). Food stores were classified according to the Technical Study "Mapping Food Deserts in Brazil" by *Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional* (CAISAN, 2018), which considers the degree of food processing sold by store according to the NOVA classification system. Stores whose ultra-processed foods represents more than 50% of the total products available for sale were classified as predominantly ultra-processed food stores (CAISAN, 2018). To assess the public spaces for recreational and/or physical activities, we used the adapted Physical Activity Resource Assessment (PARA) instrument (Lee et al., 2005). For each food store and public space, the geographical coordinates (latitude and longitude) were obtained.

Data on traffic accidents and crime was provided by the *Secretaria de Segurança Pública do Estado de Minas Gerais*, as well as its geographical coordinates (latitude and longitude).

The green spaces and neighborhood income were obtained from the georeferenced database at the *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE, 2010). The presence of

green spaces was identified if, on the face of the block at observation or its facing face or the median strip, there was a tree along the sidewalk and/or on a median strip that separates opposing lanes of traffic on divided roadways, even if only in part. Presence of green space was also considered when existing in areas without paving and/or without sidewalk. The percentage of presence in the census tract was determined dividing the total number of households that had the characteristic by the total number of households in the tract and then, multiplying by 100. The neighborhood income was obtained by the mean income of the census tracts from the 2010 Census inserted within buffer around household.

The walkability was evaluated by an index that considers residential density, presence of sidewalk (%), commercial density, presence of public lighting (%), and the density of intersections between streets (connectivity), as previously described (Vegi et al., 2020).

The geographic coordinates (latitude and longitude) of each household were obtained from addresses using the Google Maps online search service (<https://www.google.com/maps?hl=en>). All characteristics presented in geographical coordinates were reprojected from the WGS 84 Geographic Coordinate System to the Projected Coordinate System, Universal Transverse Mercator System (UTM), 23S spindle, SIRGAS 2000 datum, using ArcGIS Pro (ESRI, Redlands, CA, USA).

Public spaces for leisure and/or physical activity, traffic accidents, and crime were counted within buffer around households. For green spaces, neighborhood income, walkability, the census tracts averages inserted within buffer around households were obtained. Then, the density of the values per 1000 inhabitants inside the buffer was calculated and categorized according to the 50th percentiles.

Mediating and Adjusting Variables

Individual and family information, such as sex, per capita household income (US\$), maternal education (years), receipt of government benefit (yes/no), and physical activity before and after school (yes/no) were collected through a semi-structured questionnaire. *Per capita* income was calculated by dividing the total household income by the actual number of dependent residents on that income at household.

The mother's weight and height were measured by an electronic digital scale with a capacity of 150 kg and a sensitivity of 50 g (Tanita®, model BC 553, Arlington Heights, IL, USA) and a vertical stadiometer, divided into centimeters and subdivided into millimeters

(Altarexata®, Belo Horizonte, MG, Brazil), respectively. Then, the mother's body mass index (BMI) was calculated.

The industrialized dietary pattern was identified by the principal components analysis (PCA) factor, being characterized by a higher ultra-processed foods consumption, such as candies and sweetened beverages, as described by Rocha et al. (2019). Briefly, through the 24-hour recall (24hR), foods were measured and grouped according to nutritional similarity and for their contribution to the hypothesis of diet-disease relationships. After determining the main components, the numerical values were expressed in consumption scores and calculated for each child (Rocha et al., 2019).

Data analysis and structural equation modeling

Descriptive analysis was performed by calculating frequency distributions for categorical variables and median and interquartile range (IQR) for continuous variables using the statistical software Stata® version 14 (StataCorp LP, CollegeStation, TX, USA). The normality of numerical variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney test and Pearson's chi-squared test were used to compare numerical and categorical variables according to sex, respectively. The level of significance for all statistical tests was set at 0.05.

Structural equation modeling was conducted in the software Mplus version 8.2 (Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, USA). The initial theoretical hybrid model of structural equations was composed by obesogenic and leptogenic environments in a distal position, influencing the industrialized dietary pattern, mother's BMI, and physical activity before and after school. In the model, the obesogenic and leptogenic environments might have a direct effect on %BF and pro- and anti-inflammatory adipokines. Furthermore, the environments may have an indirect effect on body fat, being mediated by the industrialized food pattern, mother's BMI, and physical activity before and after school. The body fat was also considered a mediating variable in the effect between the obesogenic/leptogenic environments and adipokines. According to the literature review, initially the obesogenic environment would be composed of the variables predominantly ultra-processed food outlets, traffic accidents and crime; while the leptogenic environment would be composed of walkability, public spaces for recreational and/or physical activities, green spaces, and neighborhood income (Figure 1).

Latent variables were validated, with exploratory and confirmatory analyses. The exploratory evaluation was performed through PCA, obtaining the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) index with values between 0.5 and 1.0 considered acceptable (Hair et al., 2009). For the construction of latent variables, a factor loading greater than 0.4 and a p-value <0.05 were considered indicative that the correlation between the observed variable and the latent variable had a moderately high in magnitude (Kline, 2016). After confirmatory analyses, latent variables for the obesogenic and leptogenic environments were obtained from observed environmental variables and categorized according to the 50th percentile of the sample:

- Obesogenic environment: predominantly ultra-processed food stores, traffic accidents, crime, and walkability.
- Leptogenic environment: public spaces for recreational and/or physical activity, green spaces, and neighborhood income.

Estimates were obtained using the Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted – WLSMV, which is applied to categorical variables, robust in the absence of normality and imputes missing data using Full Information Maximum Likelihood (FIML) estimation (Kline, 2016). Theta parameterization was used to control for differences in residual variances (Muthén; Muthén, 2010).

The models were adjusted for sex and for the latent variable socioeconomic status, which was composed of per capita income, maternal education, and receipt of government benefit. As well as the environmental variables, the socioeconomic status variable was also validated.

To assess the quality of fit of the hybrid structural equation model, the following criteria were considered: chi-squared test with $P>0.05$; root-mean-square error of approximation (RMSEA) with values less than 0.08; values of the comparative fit index (CFI) and the Tucker Lewis index (TLI) approximately or greater than 0.95; standardized root mean square residual (SRMR) less than 1 (Wang; Wang, 2012).

The modindices command was used to calculate the modification indices, due to obtain suggestions for modifications in the initial hypotheses. To carry out the changes, theoretical plausibility and modification index values equal to or greater than 10 were considered (Kline, 2016; Wang; Wang, 2012). In the final model, all direct and indirect effects of latent and observed variables were evaluated.

Sensitivity analysis was also performed to verify the robustness of the associations in all models, with the variables being tested in different ways: 1st: body fat was categorized

according to tertiles; 2nd: body fat was replaced by % android fat, being tested continuously and categorized into tertiles; 3rd: adipokines were categorized according to quintiles; 4th: *per capita* income (in tertiles) and maternal education (<4 years, 5-8 years, 9-11 years and $\geq$ 12 years) were also categorically tested.

Results

Sample characterization

We evaluated 367 children and their respective mothers, with age's mean was 8.5 ± 0.5 years, 51.8% were female, 22.9% were government program beneficiary, and 34.4% did physical activity before and after school. The median of body fat, leptin, and adiponectin were 22.7%, 1,7 ng/mL, and 2.4 μ g/dL, respectively. According to sex, female children had higher body fat, leptin concentration, and less physical activity before and after of school (Table 1).

Validation of latent variables

From the available environmental variables, we performed an exploratory analysis and identified two principal components, presenting a satisfactory KMO (0.80). The first component contributed to 47.7% of the variance and the second contributed to 25.5%, totaling 73.2% of the variance. The constructs were satisfactory in convergent and discriminatory validities, in which each construct had different measurement, and the correlation between them was significant, but less than 0.90 (0.62, $P < 0.001$). In general, the first component was composed by variables that, theoretically, characterize an obesogenic environment, while the second component was composed by variables that characterize a leptogenic environment (Figure 2a).

From the socioeconomic variables, we obtained only one principal component, which presented a satisfactory KMO (0.59) and convergent validity, as well as explained 58.1% of the total variance (Figure 2b).

Structural equation models

Regarding the obesogenic environment, it was directly associated with the mother's BMI (β : 0.25, $P=0.01$) and the child's body fat (β : 0.17, $P=0.04$). We identified an indirect effect of the obesogenic environment on the child's body fat (β : 0.09, $P=0.03$), being mediated by mother's BMI (β : 0.09, $P=0.02$); and on leptin concentrations (β : 0.17, $P=0.002$), being mediated by child's body fat (β : 0.10, $P=0.04$), as well by mother's BMI and child's body fat (β : 0.05, $P=0.02$). The indirect effect of the obesogenic environment on adiponectin was marginally significant (β : -0.04, $P=0.07$) (Table 2).

The direct effect of the leptogenic environment on body fat was marginally significant (β : -0.21, $P=0.07$), as well as the indirect effect on leptin concentration (β : -0.13, $P=0.07$) (Table 3).

In general, the models showed good quality of fit, satisfying most of the criteria: chi-squared test: 227.09, $P<0.001$; RMSEA: 0.06, 90% confidence interval: 0.05, 0.07, $P = 0.008$; CFI: 0.99; TLI: 0.99; SRMR: 0.06.

When the sensitivity analysis was performed, considering different categorization forms of variables and the replacement of body fat by android fat, the same results were observed (data not shown).

Discussion

Our findings supported the hypothesis that the obesogenic environment around households has a direct and indirect effect on the body fat of children. Furthermore, the obesogenic environment had an indirect effect on leptin concentrations, with the mother's BMI and body fat as mediators.

The influence of the obesogenic environment on child health has been investigated, however the studies were conducted in high-income countries and evaluated the isolated environmental characteristics (Ghenadenik et al., 2018, Zhou et al., 2020). In this study, we have two innovations. First, it is known that middle-income countries, such as Brazil, have a different development and urbanization profile compared to high-income countries (Gascon, Vrijheid, and Nieuwenhuijsen, 2016). Second, when we used the latent variables of obesogenic and leptogenic environments, we consider jointly the effect of all variables that composed them on outcomes.

The obesogenic environment had a direct effect on the child's body fat. Although some evidence did not confirm this effect (Carmo et al., 2020a, Nesbit et al., 2015), other studies

that evaluated the obesogenic environment characteristics showed similar results (Carmo et al., 2020b; Saelee et al., 2020). Among Portuguese schoolchildren, there was a direct effect of unsafety environment (excessive traffic and intersections, high crime rates) on the increase in the BMI Z score (Carmo et al., 2020b). In addition, the neighborhood socioeconomic status (lower education, poverty level, unemployment rates, lower per capita income, and vacant housing) and social disorganization (single parent households and the proportion of those divorce or separated for both males and females) had a direct effect on obesity among adolescents from United States (Saelee et al., 2020). In adolescents from United States, the access to physical activity (recreation center, sidewalks/walking paths, and parks/playground) had a direct effect on reducing obesity (Nesbit et al., 2015).

Additionally, our results showed that mother's BMI was the main mediator in the effect of the obesogenic environment on body fat and leptin. A study conducted among children from Seattle and San Diego, United States, showed a direct association between the obesogenic environment, obesity, and parental obesity (Saelens et al., 2012). In Brazilian children, the mother's BMI can be a proxy for the child's body adiposity due to genetic and behavioral factors (eating habits and physical activity) (Warkentin et al., 2018; Ribeiro et al., 2003). These findings suggest that strategies to reduce the obesogenic environment around households may have an impact on the child's body fat as well as their parents, who are mainly responsible for the acquisition of food and encourage the practice of physical and leisure activities by children.

The obesogenic and leptogenic environments had no direct effect on industrialized dietary pattern and on physical activity before and after school. Furthermore, these behavioral characteristics were not mediators of the effect on body fat and on adipokines. Similarly, among Portuguese, there was a lack of mediation of characteristics related to physical activity between favorable/unsafety environments and child's BMI (Carmo et al., 2020b). It is important to consider that other factors can influence these behavioral characteristics beyond the community environment, such as shopping preferences, the modes of transportation, and home environment (Mei et al., 2021).

This is the first investigation that evaluated the effect of the obesogenic and leptogenic environments on adiposity-related inflammation markers. There is no evidence on the mediating role of mother's BMI on child's inflammatory markers, however it is known that obesity is the main mediator between food consumption and low-grade inflammation (Park et al., 2017). From the knowledge about the association between adipokines and cardiometabolic

outcomes, such as insulin resistance markers and blood pressure (Filgueiras et al., 2021), it is necessary to assess the effect of the environment on markers beyond the traditional body adiposity measures. Evidence has shown associations of the obesogenic environment with the child's BMI (Mei et al., 2021), which is an easy-to-use and low-cost measure. Nevertheless, a phenotyping of obesity has been proposed considering other measures/markers, such as those obtained by reference methods (DXA) and pro- and anti-inflammatory adipokines (Blundell et al., 2014)

We emphasize that walkability was part of the latent variable obesogenic environment, with a direct factor loading, even initially being part of the leptogenic environment in the theoretical model. The walkability is the idea of quantifying the safety and desirability of the walking routes (Smith, 2015), being a measure of urban design in connecting places and facilitating physical activity (Yang et al., 2021). However, in urban areas, greater walkability was associated with higher body mass index (BMI) among children (Stowe et al., 2019). We used a walkability index proposed to the city studied that considers important characteristics that favor walking (residential and commercial densities, intersections between roads, the presence of sidewalks and public lighting) (Vegi et al., 2020). The city is more walkable in downtown; however, this region also has a higher density of ultra-processed food stores, traffic accidents, and crime. In this sense, further studies are needed to better understand the role of walkability on health outcomes, considering different aspects of urbanization.

Our findings aimed to contribute to a better understanding of the role of the urban environment in children's health, considering a problem that increasingly affects these people, which is obesity and its comorbidities. Knowing that these outcomes are derived from a multi-complex model, involving environmental, family, and individual-child factors, this evidence may help health planners to develop strategies, jointly with other sectors of urban planning, to improve children's quality of life and, consequently, preventing and/or reducing obesity and adiposity-related inflammation.

This work has several strengths. First, this study is a pioneer in evaluating the effect of obesogenic and leptogenic environments on the children's health from a middle-income country. Second, the structural equation modeling approach allowed us to assess the direct and indirect effect of the environment on outcomes. Third, we conducted a sensitivity analysis, testing android fat and other forms of variable categorization, which confirmed these results. Also, this is the first study to evaluate the effect of obesogenic and leptogenic environments on pro- and anti-inflammatory adipokines, as well as using body fat obtained

from a reference method (DXA). Finally, to minimize the possible hormonal influences on body composition and biochemical data, the sample was composed exclusively by children. We highlight that, although some environmental characteristics were obtained from the 2010 Census database, the information has high quality and allows for the replication and comparison of results between different Brazilian cities. In addition, physical activity can be assessed objectively (e.g., accelerometer).

We concluded that obesogenic environment around households has a direct effect on body fat and mother's BMI, as well as an indirect effect on leptin (pro-inflammatory marker) in Brazilian children, mediated by the child's body fat and mother's BMI. Reducing or preventing the development of urban environments that promote unhealthy food and lifestyle choices can be one of the steps to prevent and/or reduce these childhood comorbidities.

Acknowledgements: We are grateful to all the children who participated in this study and their guardians. We thank the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) and the *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG) for their financial support; and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) and the FAPEMIG for the scholarships granted to MS Filgueiras and FM Albuquerque. We appreciate BioClin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) for their support in the biochemical analyses.

Financial Support: This work was supported by the *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq - grant numbers 407547/2012-6, 478910/2013-4, and 458523/2014-3), *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG - grant numbers APQ-02052-14 and CDS-APQ-02979-16), and the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES - code 001). The CNPq, FAPEMIG, and CAPES had no role in the design, analysis or writing of this paper.

Conflict of Interest: None.

Authorship: M.S.F. assisted the conception and design of this work, assisted data collection, analysis, and interpretation of the data, conducted the literature search, as well as wrote the manuscript. A.S.F.V. assisted data collection, analysis, interpretation of the data, revised, and approved the final version to be published. F.M.A. assisted data collection, revised, and

approved the final version to be published. A.S.C. assisted data analysis, interpretation of data revised, and approved the final version to be published. J.B. revised and approved the final version to be published. M.C.P. and J.F.N. designed the study including the data collection, coordinated, and supervised and approved the final version to be published.

Ethical Standards Disclosure: This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving research study participants were approved by the Human Research Ethics Committee of the *Universidade Federal de Viçosa* (UFV) (reference numbers 663.171/2014 and 1.821.618/2016); and it was also approved by the Municipal Secretary of Education, the Regional Superintendent of Education and school principals. Written informed consent was obtained from all parents/guardians.

References

1. World Health Organization. Fact Sheets: Obesity and overweight. Published on: April 1, 2020. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed in: June 5, 2021.
2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2548-2556.
3. Rodríguez A, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 309(8): E691-714.
4. Domingos ALG, Machado-Coelho GLL, Volp ACP, Oliveira FLP, Caldas IS, Freitas SN. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutr Hosp.* 2014; 30(1): 66-74.
5. Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, Baker JL, Hansen T, Holm JC. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes.* 2020; 21(2): 194-202.
6. Zhang M, Cheng H, Zhao X, Hou D, Yan Y, Cianflone K, Li M, Mi J. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. *Child Obes.* 2017; 13(3): 213-221.

7. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5): 288-298.
8. Davison KK, Birch LL. Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research. *Obes Rev*. 2001;2(3): 159-171.
9. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med*. 1999;29(6 Pt 1): 563-570.
10. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019; 59: 89-106.
11. Carmo AS, Mendes LL, Pessoa MC, Meireles AL, Silva AAM, Santos LC. Family characteristics, perceived environment for physical activity, and childhood obesity: An approach with structural equation models. *Am J Hum Biol*. 2020: e23560. doi: 10.1002/ajhb.23560. Epub ahead of print.
12. Saelee R, Gazmararian JA, Haardörfer R, Suglia SF. Associations between the Neighborhood Social Environment and Obesity Among Adolescents: Do Physical Activity, Screen Time, and Sleep Play a Role? *Health Place*. 2020; 64: 102380.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades@-Minas Gerais: Viçosa. Brasil: IBGE. <http://cod.ibge.gov.br/690> (accessed November 2020).
14. Pereira MFV. Contradições de uma “cidade científica”: processo de urbanização e especialização territorial em Viçosa (MG). *Caminhos de Geografia*. 2005; 18(16): 197-206.
15. Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MS, Albuquerque FM, Castro APP, Pessoa MC, Peluzio MCG, Novaes JF. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr*. 2017; 20(16): 2878–2886.
16. Sopher A, Shen W, Pietrobelli A. Pediatric body composition methods. In: Heymsfield SB, Lohman TGL, Wang Z, Going SB. *Human Body Composition*. 2^a ed. Illinois: Human Kinetics, 2005. 522p.
17. Day PL, Pearce J. Obesity-promoting food environments and the spatial clustering of food outlets around schools. *Am J Prev Med*. 2011; 40(2): 113-121.
18. Smith D, Cummins S, Clark C, Stansfeld S. Does the local food environment around schools affect diet? Longitudinal associations in adolescents attending secondary schools in East London. *BMC Public Health* 2013; 13: 70.

19. Duran ACFL. Ambiente alimentar urbano em São Paulo, Brasil: avaliação, desigualdades e associação com consumo alimentar. 2013. 276 p. [thesis] University of Sao Paulo, São Paulo. 2013.
20. Câmara Interministerial de Segurança Alimentar e Nutricional. Ministério do Desenvolvimento Social/MDS. Estudo técnico: Mapeamento dos desertos alimentares no Brasil. Brasília: MDSA, CAISAN, 2018.
21. Lee RE, Booth KM, Reese-smith JY, Regan G, Howard HH. The Physical Activity Resource Assessment (PARA) instrument: Evaluating features, amenities and incivilities of physical activity resources in urban neighborhoods. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2005; 2(13): 1–9.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Censo Demográfico 2010, <https://censo2010.ibge.gov.br/> (2010, accessed 3 January 2018).
23. Vegi ASF, Fernandes Filho EI, Pessoa MC, Ramos KL, Ribeiro AQ. Walkability and healthy aging: an analytical proposal for small and medium-sized Brazilian cities. *Cad Saude Publica.* 2020; 36(3): e00215218.
24. Rocha NP, Milagres LC, Filgueiras MS, Suhett LG, Silva MA, Albuquerque FM, Ribeiro AQ, Vieira SA, Novaes JF. Association of Dietary Patterns with Excess Weight and Body Adiposity in Brazilian Children: The Pase-Brasil Study. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 113(1): 52-59.
25. Hair JF, Black WC, Babin, BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Análise multivariada de dados.* 5th ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.
26. Kline RB. *Principles and practice of structural equation modeling.* New York: The Guilford Press, 2016.
27. Muthén LK, Muthén BO. *Mplus: Statistical analysis with latent variables. User's guide (1998–2010).* 6th ed. Muthén & Muthén, 2010.
28. Wang J, Wang X. *Structural equation modeling: Applications using Mplus.* John Wiley & Sons, 2012.
29. Ghenadenik AE, Kakinami L, Van Hulst A, Henderson M, Barnett TA. Neighbourhoods and obesity: A prospective study of characteristics of the built environment and their association with adiposity outcomes in children in Montreal, Canada. *Prev Med.* 2018; 111: 35-40.

30. Zhou Y, Buck C, Maier W, von Lengerke T, Walter U, Dreier M. Built Environment and Childhood Weight Status: A Multi-Level Study Using Population-Based Data in the City of Hannover, Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(8): 2694.
31. Gascon M, Vrijheid M, Nieuwenhuijsen MJ. The Built Environment and Child Health: An Overview of Current Evidence. *Curr Environ Health Rep*. 2016; 3(3): 250-257.
32. Nesbit KC, Kolobe TH, Sisson SB, Ghement IR. A structural equation model of environmental correlates of adolescent obesity for age and gender groups. *Pediatr Obes*. 2015; 10(4): 288-295.
33. Carmo AS, Rodrigues D, Nogueira H, Mendes LL, Dos Santos LC, Gama A, Machado-Rodrigues AM, Silva MG, Rosado-Marques V, Padez C. Influence of parental perceived environment on physical activity, TV viewing, active play and Body Mass Index among Portuguese children: A mediation analysis. *Am J Hum Biol*. 2020; 32(6): e23400.
34. Saelens BE, Sallis JF, Frank LD, Couch SC, Zhou C, Colburn T, Cain KL, Chapman J, Glanz K. Obesogenic neighborhood environments, child and parent obesity: the Neighborhood Impact on Kids study. *Am J Prev Med*. 2012; 42(5): e57-64.
35. Warkentin S, Mais LA, Latorre MDRDO, Carnell S, Taddei JAAC. Parents Matter: Associations of Parental BMI and Feeding Behaviors With Child BMI in Brazilian Preschool and School-Aged Children. *Front Nutr*. 2018; 5: 69.
36. Ribeiro IC, Taddei JA, Colugnatti F. Obesity among children attending elementary public schools in São Paulo, Brazil: a case--control study. *Public Health Nutr*. 2003; 6(7): 659-663.
37. Mei K, Huang H, Xia F, Hong A, Chen X, Zhang C, Qiu G, Chen G, Wang Z, Wang C, Yang B, Xiao Q, Jia P. State-of-the-art of measures of the obesogenic environment for children. *Obes Rev*. 2021; 22 Suppl 1(Suppl 1): e13093.
38. Park YM, Zhang J, Steck SE, Fung TT, Hazlett LJ, Han K, Ko SH, Merchant AT. Obesity Mediates the Association between Mediterranean Diet Consumption and Insulin Resistance and Inflammation in US Adults. *J Nutr*. 2017; 147(4): 563-571.
39. Filgueiras MS, Pessoa MC, Bressan J, Albuquerque FM, Suhett LG, Silva MA, Novaes JF. Pro- and anti-inflammatory adipokines are associated with cardiometabolic risk markers in Brazilian schoolchildren. *Eur J Pediatr*. 2021. doi: 10.1007/s00431-021-04040-z. Epub ahead of print.
40. Blundell JE, Dullloo AG, Salvador J, Frühbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMI--phenotyping the obesities. *Obes Facts*. 2014; 7(5): 322-328.

41. Smith L. Walkability Audit Tool. *Workplace Health Saf.* 2015; 63(9): 420.
42. Yang S, Chen X, Wang L, Wu T, Fei T, Xiao Q, Zhang G, Ning Y, Jia P. Walkability indices and childhood obesity: A review of epidemiologic evidence. *Obes Rev.* 2021; 22 Suppl 1(Suppl 1): e13096.
43. Stowe EW, Hughey SM, Hallum SH, Kaczynski AT. Associations between Walkability and Youth Obesity: Differences by Urbanicity. *Child Obes.* 2019; 15(8): 555-559.

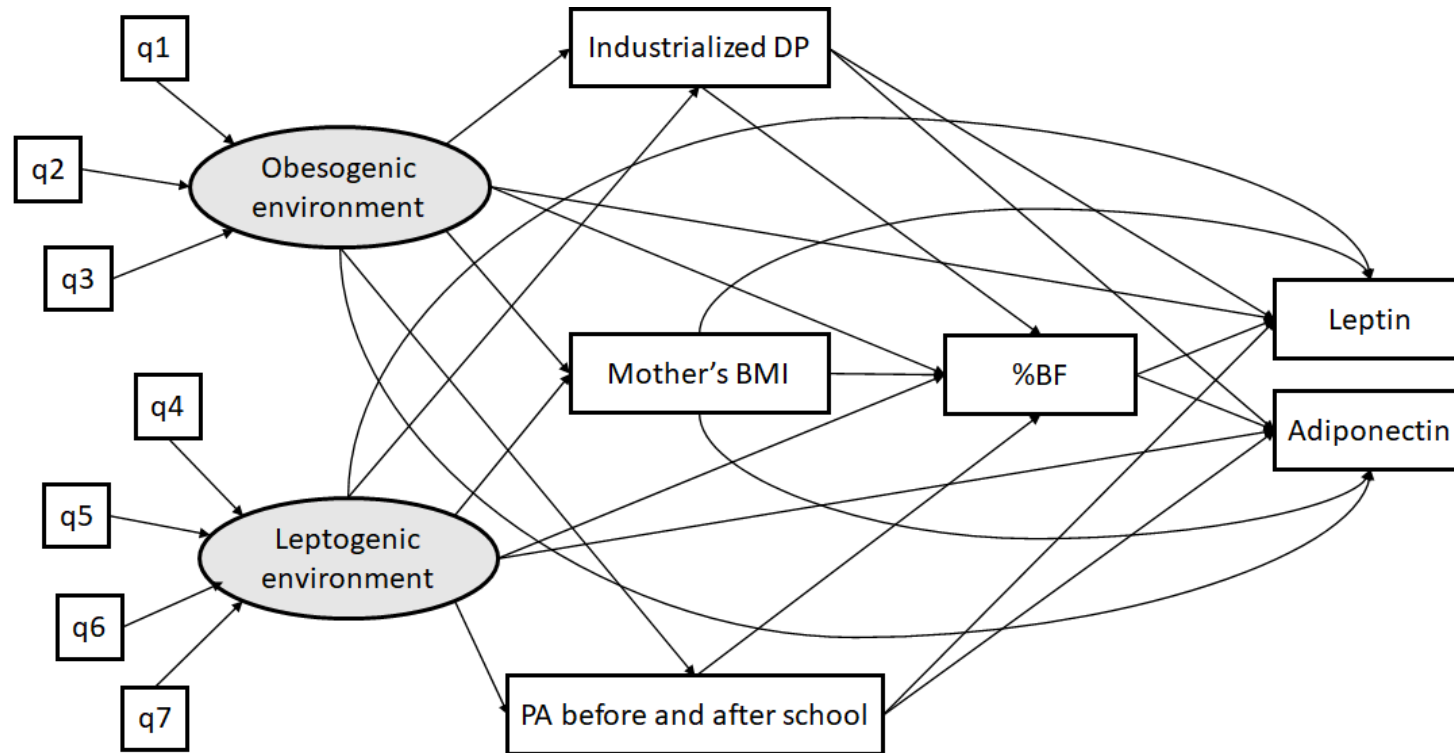


Figure 1. Initial theoretical model of structural equations hypothesized for the effect of obesogenic and leptogenic environments on % body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Abbreviations: q1: predominantly ultra-processed food stores; q2: traffic accidents; q3: crime; q4: walkability; q5: public spaces for recreational and/or physical activities; q6: green spaces; q7: neighborhood income; DP: dietary pattern; BMI: body mass index; PA: physical activity; %BF: % body fat.

The observed variables were presented in rectangular shapes and the latent variables in circular shapes.

Models with % body fat, adipokines, industrialized dietary pattern, and physical activity before and after school as outcome were adjusted for child's sex and socioeconomic status. Models with mother's body mass index as outcome were adjusted for socioeconomic status.

Table 1. Body fat, adipokines, socio-demographic, and health behaviors among children, according to sex. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Characteristics	Overall (n=367)	Female (n=190)	Male (n=177)	P-value
Body fat (%)	22.7 (16.1, 32.1)	25.3 (19.1, 34.7)	19.5 (13.4, 29.9)	<0.001*
Leptin (ng/mL)	1.7 (0.4, 6.4)	2.5 (0.6, 10.1)	1.4 (0.3, 4.5)	0.002*
Adiponectin (µg/mL)	11.4 (8.1, 17.0)	11.6 (7.8, 17.3)	11.3 (8.5, 16.3)	0.86
Per capita income (R\$)	500 (315, 834)	500 (332, 900)	500 (300, 800)	0.66
Maternal education (years)	11 (8, 11)	11 (8, 11)	11 (7, 11)	0.78
Government program beneficiary				
Yes	84 (22.9)	42 (22.1)	42 (23.7)	0.71
No	283 (77.1)	148 (77.9)	135 (76.3)	
Mother's BMI (kg/m ²)	25.8 (22.8, 29.7)	25.7 (22.9, 29.3)	25.8 (22.7, 30.3)	0.71
Industrialized DP (Z score)	-0.03 (-0.60, 0.58)	-0.06 (-0.61, 0.53)	-0.01 (-0.55, 0.59)	0.42
PA before and after school				
Yes	126 (34.4)	54 (28.6)	72 (40.7)	0.02†
No	240 (65.6)	135 (71.4)	105 (59.3)	

Abbreviations: BMI: body mass index; DP: dietary pattern; PA: physical activity.

Data presented as median (interquartile range) for numerical variables or n and % for categorical variables.

* Mann-Whitney test, $P < 0.05$ † Pearson's chi-squared test, $P < 0.05$

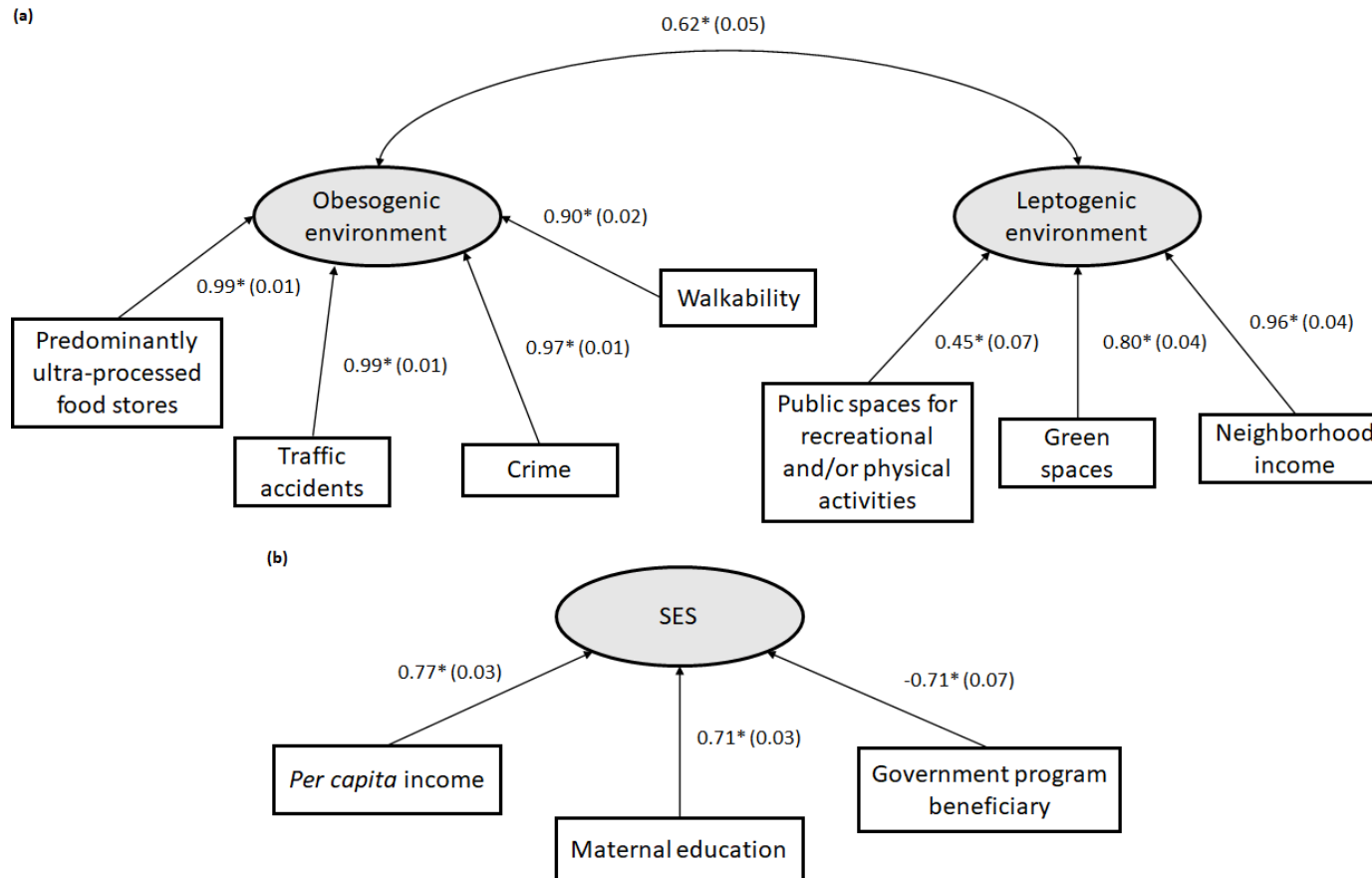


Figure 2. Validation of latent variables (a) obesogenic and leptogenic environments, and (b) socioeconomic status.

Abbreviations: SES: socioeconomic status.

Data presented as factor loading (standard error). The observed variables were presented in rectangular shapes and the latent variables in circular shapes. For environmental variables, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) index = 0.80, % variance of 1st component (obesogenic environment): 47.7%, % variance of 2nd component (leptogenic environment): 25.5%, % variance total = 73.2%. For socioeconomic status, Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) index = 0.59, and % variance total = 58.1%. * $P < 0.001$.

Table 2. Standardized coefficients (β) of the direct and indirect effects of obesogenic environment on body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Pathways	β (SE)	P-value
Direct effects		
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP	0.05 (0.09)	0.55
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI	0.25 (0.10)	0.01*
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school	-0.07 (0.11)	0.56
Obesogenic environment $\rightarrow$ %BF	0.17 (0.08)	0.04*
Obesogenic environment $\rightarrow$ leptin	-0.01 (0.06)	0.82
Obesogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	-0.01 (0.09)	0.95
Indirect effects		
Obesogenic environment $\rightarrow$ %BF	0.09 (0.04)	0.03*
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF	0.00 (0.01)	0.53
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF	0.09 (0.04)	0.02*
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF	0.00 (0.01)	0.73
Obesogenic environment $\rightarrow$ leptin	0.17 (0.05)	0.002*
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.60
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ leptin	0.01 (0.02)	0.49
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.88
Obesogenic environment $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.10 (0.05)	0.04*
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.53
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.05 (0.02)	0.02*
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.00)	0.73
Obesogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	-0.04 (0.02)	0.07
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.99
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ adiponectin	-0.01 (0.02)	0.66
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.01)	0.95
Obesogenic environment $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	-0.02 (0.02)	0.18
Obesogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.56
Obesogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	-0.01 (0.01)	0.15
Obesogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.74
Total effects		
Obesogenic environment $\rightarrow$ %BF	0.26 (0.09)	0.002*
Obesogenic environment $\rightarrow$ leptin	0.15 (0.07)	0.03*
Obesogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	-0.05 (0.09)	0.61

Abbreviations: β : standard coefficient; SE: standard error; DP: dietary pattern; BMI: body mass index; PA: physical activity; %BF: % body fat.

Structural equation modeling. Model fit information: $\chi^2 = 227.09$, $P < 0.001$; Root Mean Square of Approximation: 0.06, 90% Confidence Interval: 0.05–0.07; Comparative Fit Index = 0.99; Tucker Lewis Index = 0.99; Standardized Root Mean Square Residual: 0.06.

Models with % body fat, adipokines, industrialized dietary pattern, and physical activity before and after school as outcomes were adjusted for child's sex and socioeconomic status. Models with mother's body mass index as outcome were adjusted for socioeconomic status.

Table 3. Standardized coefficients (β) of the direct and indirect effects of leptogenic environment on body fat and adipokine concentrations among children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.

Pathways	β (SE)	P-value
Direct effects		
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP	0.05 (0.13)	0.72
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI	-0.06 (0.14)	0.67
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school	0.09 (0.14)	0.54
Leptogenic environment $\rightarrow$ %BF	-0.21 (0.12)	0.07
Leptogenic environment $\rightarrow$ leptin	-0.12 (0.10)	0.26
Leptogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	-0.18 (0.13)	0.16
Indirect effects		
Leptogenic environment $\rightarrow$ %BF	-0.01 (0.06)	0.82
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF	0.01 (0.02)	0.74
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF	-0.02 (0.05)	0.67
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF	0.00 (0.01)	0.73
Leptogenic environment $\rightarrow$ leptin	-0.13 (0.07)	0.07
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.75
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.69
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.88
Leptogenic environment $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	-0.12 (0.07)	0.06
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.74
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	-0.01 (0.03)	0.67
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ leptin	0.00 (0.01)	0.73
Leptogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	0.03 (0.03)	0.23
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.99
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.01)	0.77
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.01)	0.95
Leptogenic environment $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.03 (0.01)	0.22
Leptogenic environment $\rightarrow$ industrialized DP $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.74
Leptogenic environment $\rightarrow$ mother's BMI $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.01)	0.67
Leptogenic environment $\rightarrow$ PA before and after school $\rightarrow$ %BF $\rightarrow$ adiponectin	0.00 (0.00)	0.74
Total effects		
Leptogenic environment $\rightarrow$ %BF	-0.23 (0.13)	0.07
Leptogenic environment $\rightarrow$ leptin	-0.25 (0.13)	0.05
Leptogenic environment $\rightarrow$ adiponectin	-0.15 (0.12)	0.22

Abbreviations: β : standard coefficient; SE: standard error; DP: dietary pattern; BMI: body mass index; PA: physical activity; %BF: % body fat.

Structural equation modeling. Model fit information: $\chi^2 = 227.09$, $P < 0.001$; Root Mean Square of Approximation: 0.06, 90% Confidence Interval: 0.05–0.07; Comparative Fit Index = 0.99; Tucker Lewis Index = 0.99; Standardized Root Mean Square Residual: 0.06.

Models with % body fat, adipokines, industrialized dietary pattern, and physical activity before and after school as outcomes were adjusted for child's sex and socioeconomic status. Models with mother's body mass index as outcome were adjusted for socioeconomic status.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados apresentados nesta tese, é possível destacar que priorizar a prevenção e o controle da obesidade infantil é um importante investimento em saúde pública, uma vez que percebemos que as causas não são apenas individuais, mas também ambientais e sociais. Tendo em vista a complexidade dos determinantes e a multicausalidade da obesidade, são necessárias diversas ações intersetoriais.

Os principais resultados mostraram que a presença de características do ambiente obesogênico no entorno das escolas e dos domicílios, como os estabelecimentos de venda de alimentos predominantemente ultraprocessados, criminalidade e acidentes de trânsito, estão relacionadas a maior adiposidade corporal e a concentrações mais altas de marcadores pró-inflamatórios nas crianças. Entretanto, a presença de características do ambiente leptogênico, como espaços públicos para a prática de atividade física e/ou lazer e espaços arborizados, apresentaram uma relação com a menor adiposidade corporal e com menores concentrações de adipocinas pró-inflamatórias.

Vale ressaltar que os métodos de referência para avaliar a adiposidade corporal, como o DXA, e biomarcadores, como as adipocinas, possuem um maior custo, o que dificulta a sua aplicação em nível ambulatorial e em pesquisas populacionais. Entretanto, ao confirmar neste estudo a associação entre os fatores ambientais e os métodos de referência, são geradas evidências mais robustas sobre a necessidade de intervenções no ambiente urbano.

Destaca-se que, em relação às adipocinas, esses resultados são inéditos e importantes para a compreensão do papel do ambiente na inflamação relacionada à adiposidade. Encontramos que as adipocinas pró- e anti-inflamatórias estiveram diretamente e inversamente associadas ao risco cardiometabólico, respectivamente. Sabendo que as comorbidades associadas à obesidade na infância têm sido cada vez mais frequentes e estão relacionadas às complicações de saúde na adolescência e na fase adulta, sugere-se a realização de investigações sobre o efeito do ambiente no risco cardiometabólico, tendo a adiposidade corporal e os marcadores inflamatórios como potenciais mediadores.

Os planos de ação para a prevenção e o cuidado da obesidade infantil têm proposto a promoção de cidades saudáveis. O tempo que as crianças passam brincando ao ar livre, a capacidade de se deslocar de forma ativa e autônoma, e o nível de contato com a natureza, podem ser importantes indicadores de uma cidade saudável. Além de fornecer áreas de lazer, o planejamento urbano deve visar à promoção de oportunidades para o desenvolvimento

saudável da criança. O acesso inadequado e desigual a estruturas e espaços públicos do ambiente urbano, bem como a iniquidade em relação à segurança e ao acesso à alimentação adequada e saudável, podem agravar ainda mais as desigualdades sociais, reduzindo a chance de adoção de estilo de vida mais saudável, especialmente em comunidades mais vulneráveis.

Os gestores de saúde, de forma articulada com outros setores, podem investigar, por meio de um mapeamento, como é o acesso aos alimentos pela população, e propor medidas para o incentivo ao acesso a alimentos *in natura* e minimamente processados, como a presença de restaurantes populares, feiras livres e mercados municipais. Também é possível a criação e a revitalização de espaços públicos para prática de atividade física e/ou lazer, como *playgrounds* e áreas arborizadas, sejam em regiões centrais ou periféricas. Ainda, é importante uma maior atenção quanto à segurança em relação à criminalidade e ao trânsito, principalmente no entorno das escolas. Sendo assim, torna-se necessária a ampliação da segurança pública, com sinalizações e limitação da velocidade de trânsito no entorno desses locais.

Por fim, o ambiente urbano pode proporcionar várias experiências para uma vida saudável, sejam sociais, culturais, econômicas e de saúde, principalmente na infância. Priorizar essas mudanças ambientais pode ser determinante para melhorar e manter a saúde das crianças. Diante disso, os resultados deste estudo serão apresentados a todos os gestores municipais envolvidos em ações de promoção da saúde no município de Viçosa-MG, de forma a conscientizá-los sobre a melhoria necessária de todos os problemas encontrados no ambiente urbano, envolvidos na etiologia da obesidade e da inflamação subclínica associada na infância.

REFERÊNCIAS

- AGRANONIK, M. **Equações de Estimação Generalizadas (GEE): Aplicação em estudo sobre mortalidade neonatal em gemelares de Porto Alegre, RS (1995 – 2007)**. 2009. 111f. Dissertação [Mestrado em Epidemiologia], Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
- ALMEIDA, L. F. F. **Ambiente alimentar urbano de Viçosa (MG) e sua relação com o consumo de frutas e hortaliças por idosos: estudo de base populacional**. 2017. 64f. Dissertação. [Mestrado em Ciência da Nutrição]. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2017.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Council on Communications and Media Children, adolescents, and the media. **Pediatrics**, v.132, n.5, p.958–961, 2013.
- ANDAKI, A.C.R. **Predição do risco de síndrome metabólica em escolares de seis a 10 anos de idade por meio de curvas de referência de medidas antropométricas e composição corporal**. 2010. 175f. Tese. [Doutorado em Ciência da Nutrição]. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2010.
- ARIS, I. M. et al. Neighborhood Child Opportunity Index and Adolescent Cardiometabolic Risk. **Pediatrics**, v.147, n.2, p.e2020018903, 2021.
- ARNAIZ, P. et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. **International Journal of Cardiology**, v.138, n.2, p.138-144, 2010.
- ASSIS, M.M. et al. Food environment, social deprivation and obesity among students from Brazilian public schools. **Public Health Nutrition**, v.22, n.11, p.1920-1927, 2019.
- AYGUN, A.D.; GUNGOR, S.; USTUNDAG, B.; GURGOZE, M.K.; SEN, Y. Proinflammatory Cytokines and Leptin Are Increased in Serum of Prepubertal Obese Children. **Mediators of Inflammation**, v.2005, n.3, p.180-183, 2005.
- BAJZOVÁ, M. et al. Retinol-binding protein 4 expression in visceral and subcutaneous fat in human obesity. **Physiological Research**, v.57, n.6, p.927-934, 2008.
- BAÑUELOS-BARRERA, Y.; BAÑUELOS-BARRERA, P.; ÁLVAREZ-AGUIRRE, A.; GÓMEZ-MEZA, M.V.; RUIZ-SÁNCHEZ, E. Family, obesogenic environment, and cardiometabolic risk in mexican school-age children. **Revista Mexicana de Cardiología**, v.27, n.1, p.7-15, 2016.
- BARRERA, L.H.; ROTHENBERG, S.J.; BARQUERA, S.; CIFUENTES, E. The Toxic Food Environment Around Elementary Schools and Childhood Obesity in Mexican Cities. **American Journal of Preventive Medicine**, v.51, n.2, p.264-270, 2016.
- BEDIMO-RUNG, A. L.; MOWEN, A. J.; COHEN, D.A. The significance of parks to physical activity and public health: a conceptual model. **American Journal of Preventive Medicine**, v.28(2 Suppl 2), p.159–168, 2005.

BELL, J.F.; WILSON, J.S.; LIU, G.C. Neighborhood greenness and 2-year changes in body mass index of children and youth. **American Journal of Preventive Medicine**, v.35, n.6, p.547–553, 2008.

BENEDET, J.; LOPES, A.S.; ADAMI, F.; HINNIG, P.F.; VASCONCELOS, F.A.G. Association of sexual maturation with excess body weight and height in children and adolescents. **BMC Pediatrics**, v.14, p.72, 2014.

BLANER, W.S. Retinol-binding protein: the serum transport protein for vitamin A. **Endocrine Reviews**, v.10, n.3, p.308-316, 1989.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v.15, n.5, p.288–298, 2019.

BLUNDELL, J. E.; DULLOO, A. G.; SALVADOR, J.; FRÜHBECK, G.; EASO SAB WORKING GROUP ON BMI. Beyond BMI - phenotyping the obesities. **Obesity Facts**, v.7, n.5, 322–328, 2014.

BOSCH, T.A.; DENGEL, D.R.; KELLY, A.S.; SINAIKO, A.R.; MORAN, A.; STEINBERGER, J. Visceral adipose tissue measured by DXA correlates with measurement by CT and is associated with cardiometabolic risk factors in children. **Pediatric Obesity**, v.10, n.3, p.172-179, 2015.

BOYRAZ, M.; CEKMEZ, F.; KARAOGLU, A.; CINAZ, P.; DURAK, M.; BIDECI, A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. **Biomarkers in Medicine**, v.7, n.3, p.423-428, 2013.

BOZAOGLU, K. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. **Endocrinology**, v.148, n.10, p.4687-4694, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Obesidade Infantil**: como prevenir desde cedo. 03 de junho de 2020. Disponível em: <https://saudebrasil.saude.gov.br/ter-peso-saudavel/obesidade-infantil-como-prevenir-desde-cedo>. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

_____. _____. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Ministério da Saúde: Brasília, DF, 2020b.

BROYLES, S.T.; STAIANO, A.E.; DRAZBA, K.T.; GUPTA, A.K.; SOTHERN, M.; KATZMARZYK, P.T. Elevated C-reactive protein in children from risky neighborhoods: evidence for a stress pathway linking neighborhoods and inflammation in children. **PloS One**, v.7, n.9, p.e45419, 2012.

CÂMARA INTERMINISTERIAL DE SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL (CAISAN). Ministério do Desenvolvimento Social. **Estudo Técnico: Mapeamento de Desertos Alimentares no Brasil**. Ministério do Desenvolvimento Social, 2018. 56p.

CAMPBELL M. K. Biological, environmental, and social influences on childhood obesity. **Pediatric Research**, v.79, n.1-2, p.205–211, 2016.

CAO, H. Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. **Journal of Endocrinology**, v.220, n.2, p.T47-T59, 2014.

CARMO, A. S. et al. Influence of parental perceived environment on physical activity, TV viewing, active play and Body Mass Index among Portuguese children: A mediation analysis. **American Journal of Human Biology**, v.32, n.6, p.e23400, 2020a.

_____; MENDES, L. L.; PESSOA, M. C.; MEIRELES, A. L.; SILVA, A.; SANTOS, L. C. Family characteristics, perceived environment for physical activity, and childhood obesity: An approach with structural equation models. **American Journal of Human Biology**, p.e23560, 2020b. Disponível online em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23560>.

CASTRO, A.P.P.; CÂNDIDO, A.P.C.; NICOLATO, R.L.; CALDAS, I.S.; MACHADO-COELHO, G.L. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance are related to body fat in primary and secondary schoolchildren: the Ouro Preto study. **European Journal of Nutrition**, v.53, n.2, p.433-440, 2014.

CHAIX, B.; MERLO, J.; EVANS, D.; LEAL, C.; HAVARD, S. Neighbourhoods in eco-epidemiologic research: delimiting personal exposure areas. A response to Riva, Gauvin, Apparicio and Brodeur. **Social Science & Medicine**, v.69, n.9, p.1306–1310, 2009.

CHALIKAVADA, R.; BRODER, J. C.; O'HARA, R. L.; XUE, W.; GASEVIC, D. The association between neighbourhood walkability and after-school physical activity in Australian schoolchildren. **Health Promotion Journal of Australia**, v.32, n.2, p.182–188, 2021.

CHARREIRE, H. et al. Measuring the food environment using geographical information systems: a methodological review. **Public Health Nutrition**, v.13, n.11, p.1773–1785, 2010.

COLE, T. J.; BELLIZZI, M. C.; FLEGAL, K. M.; DIETZ, W. H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ**, p.320, n.7244, p.1240–1243, 2000.

CONSIDINI, R.V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **The New England Journal of Medicine**, v.334, n.5, p.292-295, 1996.

CORRÊA, E.N.; ROSSI, C.E.; NEVES, J.; SILVA, D.A.S.; VASCONCELOS, F.A.G. Utilization and environmental availability of food outlets and overweight/obesity among schoolchildren in a city in the south of Brazil. **Journal of Public Health (Oxford)**, v.40, n.1, p.106-113, 2018.

CRUZ, L. **Legal Guide on school food and nutrition - Legislating for a healthy school food environment**. FAO Legal Guide No. 2. Rome, FAO, 2020.

DAVISON, K. K.; BIRCH, L. L. Childhood overweight: a contextual model and recommendations for future research. **Obesity Reviews**, v.2, n.3, p.159–171, 2001.

DAY, P. L.; PEARCE, J. Obesity-Promoting Food Environments and the Spatial Clustering of Food Outlets Around Schools. **American Journal of Preventive Medicine**, v.40, n.2, p.113–121, 2011.

DIETZ, W.H.; ROBINSON, T.N. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v.132, n.2, p.191-193, 1998.

DING, C., CHAN, Z., MAGKOS, F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.19, n.6, p.408-417, 2016.

DING, W. et al. Adipokines are Associated With Hypertension in Metabolically Healthy Obese (MHO) Children and Adolescents: A Prospective Population-Based Cohort Study. **Journal of Epidemiology**, v.28, n.1, p.19-26, 2018a.

DING, W.Q. et al. DXA-measured visceral fat mass and lean body mass reflect abnormal metabolic phenotypes among some obese and nonobese Chinese children and adolescents. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v.28, n.6, p.618-628, 2018b.

DOMINGOS, A.L.G.; MACHADO-COELHO, G.L.L.; VOLP, A.C.P.; OLIVEIRA, F.L.P.; CALDAS, I.S.; FREITAS, S.N. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. **Nutrición Hospitalaria**, v.30, n.1, p.66-74, 2014.

DOWNS, S. M.; AHMED, S.; FANZO, J.; HERFORTH, A. Food Environment Typology: Advancing an Expanded Definition, Framework, and Methodological Approach for Improved Characterization of Wild, Cultivated, and Built Food Environments toward Sustainable Diets. **Foods**, v.9, n.4, p.532, 2020.

DURAN, A.C.; DIEZ ROUX, A.V.; LATORRE, M.R.; JAIME, P.C. Neighborhood socioeconomic characteristics and differences in the availability of healthy food stores and restaurants in Sao Paulo, Brazil. **Health & Place**, v.23, p.39-47, 2013.

DUTHEIL, F. et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. **The Journal of International Medical Research**, v.46, n.6, p.2082-2095, 2018.

EGGER, G.; SWINBURN, B. An "ecological" approach to the obesity pandemic. **BMJ**, v.315, n.7106, p.477-480, 1997.

EL ASSAAD, M. A.; TOPOUCHIAN, J. A.; DARNÉ, B. M., ASMAR, R. G. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. **Blood Pressure Monitoring**, v.7, n.4, p.237-241, 2002.

EXPERT PANEL ON INTEGRATED GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR HEALTH AND RISK REDUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS & NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. **Pediatrics**, v.128, Supl. 5 (Supl. 5), p.S213-S256, 2011.

FAIN, J.N.; MADAN, A.K.; HILER, M.L.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v.145, n.5, p.2273-2282, 2004.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115, n.5, p.911-919, 2005.

FLEISS, J. L. **Statistical methods for rates and proportions**. 2nd ed. New York: John Wiley, pp. 38–46, 1981.

FREEDMAN, D.S.; DIETZ, W.H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, v.103, n.6, p.1175-1182, 1999.

_____. et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. **International Journal of Obesity (London)**, v.29, n.1, p.1-8, 2005.

FUJITA, Y.; KOUDA, K.; OHARA, K.; NAKAMURA, H.; IKI, M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: The Hamamatsu School-based health study. **Medicine**, v.98, n.12, e14934, 2019.

GARDONE, D.S. **Associações do ambiente alimentar comunitário escolar e domiciliar com a obesidade e consumo energético de crianças de uma cidade de médio porte**. 2019. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) – Departamento de Nutrição, Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2019.

GARROW, J.S.; WEBSTER, J.D. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v.9, n.2, p.147-153, 1985.

GASCON, M.; VRIJHEID, M.; NIEUWENHUIJSEN, M.J. The Built Environment and Child Health: An Overview of Current Evidence. **Current Environmental Health Reports**, v.3, n.3, p.250–257, 2016.

GAUTHIER, K.I.; KRAJICEK, M.J. Obesogenic environment: a concept analysis and pediatric perspective. **Journal for Specialists in Pediatric Nursing**, v.18, n.3, p.202-210, 2013.

GENEST, J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? **The Canadian Journal of Cardiology**, v.26 (Supl. A), p.41A–44A, 2010.

GHENADENIK, A.E.; KAKINAMI, L.; VAN HULST, A.; HENDERSON, M.; BARNETT, T.A. Neighbourhoods and obesity: A prospective study of characteristics of the built environment and their association with adiposity outcomes in children in Montreal, Canada. **Preventive Medicine**, v.111, p.35–40, 2018.

GLANZ, K.; LANKENAU, B.; FOERSTER, S.; TEMPLE, S.; MULLIS, R.; SCHMID, T. Environmental and policy approaches to cardiovascular disease prevention through nutrition: opportunities for state and local action. **Health Education Quarterly**, v.22, n.4, p.512-527, 1995.

_____; MULLIS, R.M. Environmental Interventions to Promote Healthy Eating: A Review of Models, Programs, and Evidence. **Health Education Quarterly**, v.15, n.4, p.395-415, 1988.

GONZAGA, N.C.; MEDEIROS, C.C.; DE CARVALHO, D.F.; ALVES, J.G. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v.50, n.9, p.707–712, 2014.

GORALSKI, K.B. et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. **Journal of Biological Chemistry**, v.282, n.38, p.28175-28188, 2007.

GRAHAM, T.E. et al. Retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. **The New England Journal of Medicine**, v.354, n.24, p.2552-2563, 2006.

GRAVES, L. et al. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. **Pediatric Obesity**, v.9, n.5, p.327-338, 2014.

GRØNTVED, A. et al. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. **Journal of Hypertension**, v.29, n.6, p.1093–1100, 2011.

HAIR, J. F.; BLACK, W. C.; BABIN, B. J.; ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. L. **Análise multivariada de dados**. 5ª ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HANLEY, J.A.; NEGASSA, A.; EDUARDES, M.D.B.; FORRESTER, J.E. Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. **American Journal of Epidemiology**, v.157, n.4, p.364–375, 2003.

HEINDEL, J. J.; BLUMBERG, B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.59, p.89–106, 2019.

HIGH LEVEL PANEL OF EXPERTS (HLPE). Food and Agriculture Organization. Committee on World Food Security. **Nutrition and food systems: a report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition**. Roma: FAO, 2017.

HSIEH, S. et al. Fast-food restaurants, park access, and insulin resistance among Hispanic youth. **American Journal of Preventive Medicine**, v.46, n.4, p.378–387, 2014.

_____. et al. Built Environment Associations with Adiposity Parameters among Overweight and Obese Hispanic Youth. **Preventive Medicine Reports**, v.2, p.406-412, 2015.

HUANG, J. H. et al. Neighborhood characteristics associated with park use and park-based physical activity among children in low-income diverse neighborhoods in New York City. **Preventive Medicine**, v.131, p.105948, 2020.

HUGHEY, S. M.; KACZYNSKI, A. T.; CHILD, S.; MOORE, J. B.; PORTER, D.; HIBBERT, J. Green and lean: Is neighborhood park and playground availability associated with youth obesity? Variations by gender, socioeconomic status, and race/ethnicity. **Preventive Medicine**, v.95 Suppl., p.S101–S108, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**. Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010a.

_____. **Censo cidades 2010**. 2010b. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em: 16 de agosto de 2014.

_____. **Metodologia do Censo Demográfico 2010**. [s.l: s.n.]. v. 28, 2010c.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA (INEP). **Matrícula no Ensino Fundamental da cidade de Viçosa-MG (2014)**. Disponível em: <http://portal.inep.gov.br/basica-censo-escolar-matricula>. Acesso em: 20 de março de 2015.

JEFFERY, R.W; FRENCH, S.A.; RAETHER, C.; BAXTER, J.E. An Environmental Intervention to Increase Fruit and Salad Purchases in a Cafeteria. **Preventive Medicine**, v.23, n.6, p.788-792, 1994.

JELLIFFE, D. B. **Evaluación del estado de nutrición de la comunidad**. Organización Mundial de Salud, Ginebra, 1968. (OMS – Série monografias -53).

JIA, P.; XUE, H.; CHENG, X.; WANG, Y. Effects of school neighborhood food environments on childhood obesity at multiple scales: a longitudinal kindergarten cohort study in the USA. **BMC Medicine**, v.17, n.1, p.99, 2019a.

_____; _____. WANG, Y; WANG, Y. Association of neighborhood built environments with childhood obesity: Evidence from a 9-year longitudinal, nationally representative survey in the US. **Environment International**, v.128, p.158–164, 2019b.

_____. et al. Street connectivity, physical activity, and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v.22 Supl. 1 (Supl. 1), p.e12943, 2021a.

_____. et al. Green space access in the neighbourhood and childhood obesity. **Obesity Reviews**, v.22 Supl. 1 (Supl. 1), p.e13100, 2021b.

_____; LUO, M.; LI, Y.; ZHENG, J. S.; XIAO, Q.; LUO, J. Fast-food restaurant, unhealthy eating, and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v.22 Supl. 1(Supl. 1), p.e12944, 2021c.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocrine Reviews**, v.26, n.3, p.439-451, 2005.

KELISHADI, R. et al. Metabolically obese normal weight and phenotypically obese metabolically normal youths: the CASPIAN Study. **Journal of the American Dietetic Association**, v.108, n.1, p.82–90, 2008.

KELLI, H.M. et al. Association Between Living in Food Deserts and Cardiovascular Risk. **Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes**, v.10, n.9, p.e003532, 2017.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.6, p.2548-2556, 2004.

KIM, Y.; LANDGRAF, A.; COLABIANCHI, N. Living in High-SES Neighborhoods Is Protective against Obesity among Higher-Income Children but Not Low-Income Children: Results from the Healthy Communities Study. **Journal of Urban Health**, v.97, n.2, p.175–190, 2020.

KLINE, R. B. **Principles and practice of structural equation modeling**. New York: The Guilford Press, 2016.

KOUDA, K.; NAKAMURA, H.; FUJITA, Y.; OHARA, K.; IKI, M. Increased ratio of trunk to appendicular fat and increased blood pressure: study of a general population of Hamamatsu children. **Circulation Journal**, v.76, n.12, p.2848-2854, 2012.

KUMADA, M. et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloprotease-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. **Circulation**, v.109, n.17, p.2046-2049, 2004.

LAKE, A.; TOWNSHEND, T. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. **The Journal Royal Society for the Promotion of Health**, v.126, n.6, p.262-267, 2006.

LANDGRAF, K. et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.97, n.4, p.E556-E564, 2012.

LANGE, D.; WAHRENDORF, M.; SIEGRIST, J.; PLACHTA-DANIELZIK, S.; LANDSBERG, B.; MÜLLER, M. J. Associations between neighbourhood characteristics, body mass index and health-related behaviours of adolescents in the Kiel Obesity Prevention Study: a multilevel analysis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.65, n.6, p.711–719, 2011.

LAROCHE, R. et al. A cross-sectional examination of socio-demographic and school-level correlates of children's school travel mode in Ottawa, Canada. **BMC Public Health**, v.14, p.497, 2014.

LEAL, V.O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v.419, p.87-94, 2013.

LEE, R. E. et al. The Physical Activity Resource Assessment (PARA) instrument: Evaluating features, amenities and incivilities of physical activity resources in urban neighborhoods. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v.2, n.13, p.1–9, 2005.

LETARTE, L.; POMERLEAU, S.; TCHERNOF, A.; BIERTHO, L.; WAYGOOD, E.O.D.; LEBEL, A. Neighbourhood effects on obesity: scoping review of time-varying outcomes and exposures in longitudinal designs. **BMJ Open**, v.10, n.3, p.e034690, 2020.

LI, G. et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. **PLoS One**, v.12, n.10, p.e0186222, 2017.

LOVASI, G.S.; JACOBSON, J.S.; QUINN, J.W.; NECKERMAN, K.M.; ASHBY-THOMPSON, M.N.; RUNDLE, A. Is the environment near home and school associated with physical activity and adiposity of urban preschool children? **Journal of Urban Health**, v.88, n.6, p.1143–1157, 2011.

MAGALHÃES, C.; SOURIENT, L.; GONÇALVES, M.; RUDEK, R. **Coleção Perspectiva Geografia 7**. 2ª edição. São Paulo: Editora do Brasil, 2012.

MAGHSOUDI, Z.; KELISHADI, R.; HOSSEINZADEH-ATTAR, M.J. Association of chemerin levels with anthropometric indexes and C-reactive protein in obese and non-obese adolescents. **ARYA Atherosclerosis**, v.11 (Supl.1), p.102-108, 2015.

MARZI, I.; DEMETRIOU, Y.; REIMERS, A. K. Social and physical environmental correlates of independent mobility in children: a systematic review taking sex/gender differences into account. **International Journal of Health Geographics**, v.17, n.1, p.24, 2018.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p.412–419, 1985.

MAZESS, R.B.; BARDEN, H.S.; BISEK, J.P.; HANSON, J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.51, n.6, p.1106-1112, 1990.

MEDINA-BRAVO, P. et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. **Archives of Medical Research**, v.42, n.2, p.115-121, 2011.

MEI, K. et al. State-of-the-art of measures of the obesogenic environment for children. **Obesity Reviews**, v.22 Supl.1 (Supl.1), p.e13093, 2021.

MOLFINO, A. et al. Association Between Metabolic and Hormonal Derangements and Professional Exposure to Urban Pollution in a High Intensity Traffic Area. **Frontiers in Endocrinology**, v.11, p.509, 2020.

MUTHÉN, L. K.; MUTHÉN, B. O. **Mplus: Statistical analysis with latent variables**. User's guide (1998–2010). 6a ed. Muthén & Muthén, 2010.

NATIONAL CENTER FOR ENVIRONMENTAL HEALTH (NCEH). Division of Emergency and Environmental Health Services. **Impact of the built environment on health**. Healthy community design. Fact sheet series. 2011. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nceh/publications/factsheets/impactofthebuiltenvironmentonhealth.pdf>. Acesso em: 16 de novembro de 2020.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v.114 (2 Supl. 4th Report), p.555–576, 2004.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v.384, n.9945, p.766–781, 2014.

NIER, A.; BRANDT, A.; BAUMANN, A.; CONZELMANN, I. B.; ÖZEL, Y.; BERGHEIM, I. Metabolic Abnormalities in Normal Weight Children Are Associated with Increased Visceral Fat Accumulation, Elevated Plasma Endotoxin Levels and a Higher Monosaccharide Intake. **Nutrients**, v.11, n.3, p.652, 2019.

NIEUWENHUIJSEN, M.J. Urban and transport planning, environmental exposures and health-new concepts, methods and tools to improve health in cities. **Environmental Health**, v.15 (Supl. 1), p.38, 2016.

NIKLOWITZ, P.; ROTHERMEL, J.; LASS, N.; BARTH, A.; REINEHR, T. Link between chemerin, central obesity, and parameters of the Metabolic Syndrome: findings from a longitudinal study in obese children participating in a lifestyle intervention. **International Journal of Obesity**, v.42, n.10, p.1743–1752, 2018.

NOVAES, T.G. **Ambiente alimentar no território das escolas urbanas de Viçosa, Minas Gerais**. 2018. 73f. Dissertação. [Mestrado em Ciência da Nutrição]. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, 2018.

OPEN STREET MAP. **Planet dump retrieved from <http://planet.osm.org>**. Disponível em: <<http://www.openstreetmap.org/>>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Ottawa charter for health promotion**. Genebra, Suíça: OMS, 1986.

_____. **Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity**: report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity. Genebra, Suíça: OMS, 2016.

_____. **Growth reference data for 5-19 years**. Genebra, Suíça: OMS, 2007.

_____. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894)**. Genebra, Suíça: OMS, 2000.

_____. **WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents**. Genebra, Suíça: OMS, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/tools/en>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Plano de Ação para Prevenção da Obesidade em Crianças e Adolescentes**. OPAS: Washington, D.C., USA, 2014.

OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v.100, n.25, p.2473-2476, 1999.

_____. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation in class A scavenger receptors expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation**, v.103, n.8, p.1057-1063, 2001.

PACIÊNCIA, I. et al. A cross-sectional study of the impact of school neighbourhood on children obesity and body composition. **European Journal of Pediatrics**, v.180, n.2, p.535-545, 2021.

PALTOGLOU, G. et al. Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. **Endocrine**, v.55, n.3, p.925-933, 2017.

PEREIRA, M.F.V. Contradições de uma “cidade científica”: processo de urbanização e especialização territorial em Viçosa (MG). **Caminhos de Geografia**, v.18, n.16, p.197-206, 2005.

PERES, C. M. C. et al. O ambiente alimentar comunitário e a presença de pântanos alimentares no entorno das escolas de uma metrópole brasileira. **Cadernos de Saúde Pública**, v.37, n.5, p.e00205120, 2021.

PIRES, A. et al. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.33, n.11, p.691-697, 2014.

POPKIN, B.M.; PAERATAKUL, S.; ZHAI, F.; GE, K. A review of dietary and environmental correlates of obesity with emphasis on developing countries. **Obesity Research**, v.3 (Supl.2), p.145s-153s, 1995.

PREFEITURA MUNICIPAL DE VIÇOSA. **Território**. Viçosa, MG, 2013. Disponível em: <<http://www.vicosamg.gov.br/a-cidade/territorio>>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2017.

ROCHA, N. P. et al. Association of Dietary Patterns with Excess Weight and Body Adiposity in Brazilian Children: The Pase-Brasil Study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.113, n.1, p.52–59, 2019.

RODRÍGUEZ, A.; EZQUERRO, S.; MÉNDEZ-GIMÉNEZ, L.; BECERRIL, S.; FRÜHBECK, G. Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.309, n.8, p.E691-E714, 2015.

ROTH, C.L.; KRATZ, M.; RALSTON, M.M.; REINEHR, T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. **Metabolism: clinical and experimental**, v.60, n.4, p.445–452, 2011.

ROSENKRANZ, R. R.; DZEWALTOWSKI, D. A. Model of the home food environment pertaining to childhood obesity. **Nutrition Reviews**, v.66, n.3, p.123–140, 2008.

ROSSI, C.E.; FRAGAS, H.P.; CORRÊA, E.N.; NEVES, J.; VASCONCELOS, F.A.G. Association between food, physical activity, and social assistance environments and the body mass index of schoolchildren from different socioeconomic strata. **Journal of Public Health (Oxford)**, v.41, n.1, p.e25-e34, 2019.

_____. et al. Body mass index and association with use of and distance from places for physical activity and active leisure among schoolchildren in Brazil. Cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v.136, n.3, p.228-236, 2018.

SAELENS, B. E. et al. Two-Year Changes in Child Weight Status, Diet, and Activity by Neighborhood Nutrition and Physical Activity Environment. **Obesity (Silver Spring)**, v.26, n.8, p.1338–1346, 2018.

SÁINZ, N.; BARRENETXE, J.; MORENO-ALIAGA, M.J.; MARTÍNEZ, J.A. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. **Metabolism**, v.64, n.1, p.35-46, 2015.

SALLIS, J. F. et al. Neighborhood built environment and socioeconomic status in relation to physical activity, sedentary behavior, and weight status of adolescents. **Preventive Medicine**, v.110, p.47–54, 2018.

SANTOS, A.; ANDAKI, A.C.R.; AMORIM, P.R.S.; MENDES, E.L. Fatores associados ao comportamento sedentário em escolares de 9-12 anos de idade. **Motriz**, v.19, n.3, p.S25-S34, 2013.

SANTOS, S.M.; BARCELLOS, C. A Vizinhança como Contexto: resgate do nível ecológico na determinação de saúde e bem-estar. In: MIRANDA, A.C.; BARCELLOS, C.; MOREIRA, J.C.; MONKEN, M. **Território, ambiente e saúde**. SciELO – Editora FIOCRUZ: 2008. 217-236p.

SCHERER, P.E.; WILLIAMS, S.; FLOGIANO, M.; BALDINI, G.; LODISH, H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively by adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v.270, n.45, p.26746-26749, 1995.

SCHIPPER, H.S. et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. **Diabetologia**, v.55, n.10, p.2800-2810, 2012.

SCHOOTMAN, M.; ANDRESEN, E.M.; WOLINSKY, F.D.; MALMSTROM, T.K.; MORLEY, J.E.; MILLER, D.K. Adverse housing and neighborhood conditions and inflammatory markers among middle-aged African Americans. **Journal of Urban Health**, v.87, n.2, p.199–210, 2010.

SELL, H. et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. **Diabetes**, v.58, n.12, p.2731–2740, 2009.

SHARECK, M.; LEWIS, D.; SMITH, N. R.; CLARY, C.; CUMMINS, S. Associations between home and school neighbourhood food environments and adolescents' fast-food and sugar-sweetened beverage intakes: findings from the Olympic Regeneration in East London (ORIEL) Study. **Public Health Nutrition**, v.21, n.15, 2842–2851, 2018.

SHASHAJ, B. et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. **Acta Diabetologica**, v.53, n.2, p.251–260, 2016.

SILVA, F.M.O.; NOVAES, T.G.; RIBEIRO, A.Q.; LONGO, G.Z.; PESSOA, M.C. Fatores ambientais associados à obesidade em população adulta de um município brasileiro de médio porte. **Cadernos de Saúde Pública**, v.35, n.5, p.e00119618, 2019.

SKINNER, A.C.; PERRIN, E.M.; MOSS, L.A.; SKELTON, J.A. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. **The New England Journal of Medicine**, v.373, n.14, p.1307-1317, 2015.

SMITH, D.; CUMMINS, S.; CLARK, C.; STANSFELD, S. Does the local food environment around schools affect diet? Longitudinal associations in adolescents attending secondary schools in East London. **BMC Public Health**, v.13, p.70, 2013.

SMITH, L. Walkability Audit Tool. **Workplace Health & Safety**, v.63, n.9, p.420, 2015.

SOPHER, A.; SHEN, W.; PIETROBELLI, A. Pediatric body composition methods. In: HEYMSFIELD, S.B.; LOHMAN, T.G.L.; WANG, Z.; GOING, S.B. **Human Body Composition**. 2^a ed. Illinois: Human Kinetics, 2005. 522p.

STORY, M.; KAPHINGST, K.M.; ROBINSON-O'BRIEN, R.; GLANZ, K. Creating healthy food and eating environments: policy and environmental approaches. **Annual Review of Public Health**, v.29, p.253–272, 2008.

STOWE, E. W.; HUGHEY, S. M.; HALLUM, S. H.; KACZYNSKI, A. T. Associations between Walkability and Youth Obesity: Differences by Urbanicity. **Childhood Obesity**, v.15, n.8, p.555-559, 2019.

STULTS-KOLEHMAINEN, M.A.; STANFORTH, P.R.; BARTHOLOMEW, J.B.; LU, T.; ABOLT, C.J.; SINHA, R. DXA estimates of fat in abdominal, trunk and hip regions varies by ethnicity in men. **Nutrition & Diabetes**, v.3, n.1, p.e64, 2013.

SWINBURN, B.A.; EGGER, G.; RAZA, F. Dissecting Obesogenic Environments: The Development and Application of a Framework for Identifying and Prioritizing Environmental Interventions for Obesity. **Preventive Medicine**, v.29, n.6, p.563-570, 1999.

_____; _____. Preventive strategies against weight gain and obesity. **Obesity Reviews**, v.3, n.4, p.289–301, 2002.

THEALL, K. P.; CHAPARRO, M. P.; DENSTEL, K.; BILFIELD, A.; DRURY, S.S. Childhood obesity and the associated roles of neighborhood and biologic stress. **Preventive Medicine Reports**, v.14, p.100849, 2019.

THOMPSON, A.L.; HOUCK, K.M.; ADAIR, L.; GORDON-LARSEN, P.; POPKIN, B. Multilevel examination of the association of urbanization with inflammation in Chinese adults. **Health & Place**, v.28, p.177–186, 2014.

TIMPERIO, A.; JEFFERY, R.W.; CRAWFORD, D.; ROBERTS, R.; GILES-CORTI, B.; BALL, K. Neighbourhood physical activity environments and adiposity in children and mothers: a three-year longitudinal study. **The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v.7, p.18, 2010.

_____; CRAWFORD, D.; BALL, K.; SALMON, J. Typologies of neighbourhood environments and children's physical activity, sedentary time and television viewing. **Health & Place**, v.43, p.121–127, 2017.

TORRES, T. Z. G.; MAGNANINI, M. M. F.; LUIZ, R. R. Amostragem. In: MEDRONHO, R. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R. **Epidemiologia**. 2ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2009. 403-414p.

TUNG, S.E.; NG, X.H.; CHIN, Y.S.; MOHD TAIB, M.N. Associations between parents' perception of neighbourhood environments and safety with physical activity of primary school children in Klang, Selangor, Malaysia. **Child: Care, Health and Development**, v.42, n.4, p.478–485, 2016.

TURNER, C. et al. Concepts and critical perspectives for food environment research: A global framework with implications for action in low- and middle-income countries. **Global Food Security**, v.18, p.93–101, 2018.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (UNICEF) AND UNITED NATIONS SPECIAL RAPORTEUR ON THE RIGHT TO FOOD. **Protecting Children's Right to a Healthy Food Environment**. UNICEF and United Nations Human Rights Council, Geneva, November 2019.

VEGI, A.; FERNANDES FILHO, E.I.; PESSOA, M.C.; RAMOS, K.L.; RIBEIRO, A.Q. Caminhabilidade e envelhecimento saudável: uma proposta de análise para cidades brasileiras de pequeno e médio porte. **Cadernos de Saúde Pública**, v.36, n.3, p.e00215218, 2020.

WANG, J.; WANG, X. **Structural equation modeling**: Applications using Mplus. John Wiley & Sons, 2012.

WANG, Y.; HOLLIS-HANSEN, K.; REN, X.; QIU, Y.; QU, W. Do environmental pollutants increase obesity risk in humans? **Obesity Reviews**, v.17, n.12, p.1179–1197, 2016.

_____; JIA, P.; CHENG, X.; XUE, H. Improvement in food environments may help prevent childhood obesity: Evidence from a 9-year cohort study. **Pediatric Obesity**, v.14, n.10, p.e12536, 2019.

WHITE, H. A heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimator and a direct test for heteroskedasticity. **Econometrica**, v.48, n.4, p.817–838, 1980.

WILLERS, S.M. et al. Serum Visfatin and Leptin in Relation to Childhood Adiposity and Body Fat Distribution: The PIAMA Birth Cohort Study. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v.66, n.2-3, p.63-71, 2015.

WILLIAMS, E.P.; MESIDOR, M.; WINTERS, K.; DUBBERT, P.M.; WYATT, S.B. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. **Current Obesity Reports**, v.4, n.3, p.363-370, 2015.

WOLCH, J. et al. Childhood obesity and proximity to urban parks and recreational resources: a longitudinal cohort study. **Health & Place**, v.17, n.1, p.207-214, 2011.

WOLF, A.M.; WOLF, D.; RUMPOLD, H.; ENRICH, B.; TILG, H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.323, n.2, p.630-635, 2004.

WORLD FOOD PROGRAMME (WFP). Ministério da Saúde. Ministério das Relações Exteriores. Agência Brasileira de Cooperação. **Policy Brief - Obesidade infantil: estratégias para prevenção e cuidado (em nível local)**. Brasília, DF: WFP, 2021.

WU, T. et al. Urban sprawl and childhood obesity. **Obesity Reviews**, v.22, Supl. 1 (Supl. 1), p.e13091, 2021.

WULSTER-RADCLIFFE, M.C.; AJUWON, K.M.; WANG, J.; CHRISTIAN, J.A.; SPURLOCK, M.E. Adiponectin differentially regulate cytokines in porcine macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.316, n.3, p.924-929, 2004.

XUE, H.; CHENG, X.; JIA, P.; WANG, Y. Road network intersection density and childhood obesity risk in the US: a national longitudinal study. **Public Health**, v.178, p.31-37, 2020.

YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v.8, n.11, p.1288-1295, 2002.

YANG, Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature**, v.436, n.7049, p.356-362, 2005.

YANG, S. et al. Access to fruit and vegetable markets and childhood obesity: A systematic review. **Obesity Reviews**, v.22 Supl. 1 (Supl. 1), p.e12980, 2021.

ZHA, J.M. et al. Comparison of gene transcription between subcutaneous and visceral adipose tissue in Chinese adults. **Endocrine Journal**, v.56, n.8, p.935-944, 2009.

ZHANG, M. et al. Leptin and Leptin-to-Adiponectin Ratio Predict Adiposity Gain in Nonobese Children over a Six-Year Period. **Childhood Obesity**, v.13, n.3, p.213-221, 2017.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v.372, n.6505, p.425-432, 1994.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Número total de alunos matriculados nos 3º e 4º anos de escolas públicas e privadas do município de Viçosa-MG.

	Nome da escola	Nº de alunos no 3º e 4º anos
Municipais	Centro Municipal de Educação Doutor Januário de Andrade Fontes	71
	Escola Municipal Ministro Edmundo Lins	48
	Escola Municipal Anita Chequer	55
	Escola Municipal Professor Pedro Gomide Filho	56
	Escola Municipal Nossa Senhora de Fátima	61
	Escola Municipal João Francisco da Silva	40
	Escola Municipal Padre Francisco José da Silva	69
	Escola Municipal Coronel Antônio da Silva Bernardes (CASB)	48
	Escola Municipal Doutor Arthur Bernardes	32
	Escola Municipal Doutor Juscelino Kubitschek	15
Estaduais	Escola Estadual Effie Rolfs	88
	Escola Estadual Alice Loureiro	67
	Escola Estadual Santa Rita de Cássia	63
	Escola Estadual Padre Álvaro Corrêa Borges	72
	Escola Estadual Raul de Leoni	35
	Escola Estadual Madre Santa Face	137
	Escola Estadual José Lourenço de Freitas	57
Particulares	Colégio Equipe	80
	Colégio Gênese	34
	Colégio Anglo	71
	Colégio Nossa Senhora do Carmo	116
	Colégio Passo a Passo	16
	Cooperativa Educacional de Viçosa (COEDUCAR)	71
	Colégio Ágora	62
Total:		1464 alunos

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar dos projetos “Vitamina D na infância: ingestão, níveis séricos e associação com fatores cardiovasculares e Relação entre insegurança alimentar e fatores de risco cardiometabólicos em crianças do Município de Viçosa-MG” cujo os objetivos são avaliar a ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância e avaliar se a insegurança alimentar é maior nas crianças com excesso de peso e contribui para a ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos. A avaliação nutricional das crianças será realizada por meio das medidas de peso, altura, pregas cutâneas e circunferências da cintura e do quadril, bem como análise da composição corporal e da pressão arterial. Será realizada coleta de sangue para análise dos níveis de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, insulina, vitamina D, paratormônio e marcadores inflamatórios. Todos os dados serão utilizados com a finalidade de pesquisa e, se necessário, para projetos a ela vinculados, mantendo total sigilo sobre a identidade do seu filho(a). Seus dados serão mantidos em lugar seguro e só os pesquisadores terão acesso.

Como benefício da pesquisa, todos os participantes terão direito a orientações nutricionais individuais para melhoria dos hábitos alimentares e do estado nutricional. A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional na escola. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores.

Se você não concordar com a participação do seu filho(a), não haverá nenhum problema e não afetará a realização do estudo. Todos os procedimentos serão gratuitos e realizados segundo a Resolução CNS 466/2012. Se você tiver alguma dúvida ou consideração a fazer quanto aos aspectos éticos da pesquisa, procure a pesquisadora responsável: Prof^a. Juliana Farias de Novaes. Departamento de Nutrição e Saúde (DNS)/UFV. Tel: 3899-3735. Email: jnovaes@ufv.br

Prof^a. Juliana Farias de Novaes
Coordenadora do projeto –
DNS/UFV

Ana Paula Pereira Castro
Doutoranda

Luana Cupertino Milagres
Mestranda

Fernanda M. de Albuquerque
Mestranda

Mariana De Santis Filgueiras
Mestranda

Naruna Pereira Rocha
Mestranda

Para conhecimento: Endereço e contato do **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa – CEP/UFV:** Prédio Arthur Bernardes, piso inferior, campus UFV. Telefone: (31)3899-2492. email: cep@ufv.br site: www.cep.ufv.br

Eu, _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo acima descrito, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro também que autorizo de livre e espontânea vontade, a participação do meu filho(a) _____ e que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
Viçosa, ____ de _____ de 2015
Assinatura: _____

APÊNDICE C - Questionário semiestruturado para coleta de informações socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

Pesquisador:	NQUES		
Nome da Escola:	ESCOLA		
Nome do Responsável:	ANO	TURM	
Nome Criança:	TURN		
Ano que a criança se encontra: _____ (Ano) Turma: _____ Turno: (1) M (2) T	DATNASC		
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade da criança: _____ (anos)	IDADE		
Sexo (1) M (2) F	SEXCRI		
Data entrevista: ____/____/____	DATENTR		
Telefone: _____ Cel: _____	TEL:		
Endereço do responsável:	CEL:		
ESTAÇÃO DO ANO			
01. Estação do ano na data da entrevista: (1) Inverno (2) Primavera (3) Verão (4) Outono	EST		
DADOS EDUCAÇÃO FÍSICA NA ESCOLA (DIRETORA)			
02. A escola oferece Educação Física regularmente aos alunos? (0) Sim (1) Não	EFI		
03. Duração da atividade física TOTAL na escola/SEMANA: _____ minutos (8888) NSA	DUREFI		
04. O local que o _____ ANO faz educação física na escola é coberto? (0) Sim (1) Não	COBEFI		
DADOS DA CRIANÇA			
05. Como você vem para a escola? (1) Caminhando (2) Transporte/carro (3) Bicicleta/moto	TRANS		
06. Você faz educação física na escola? (0) Sim (1) Não	EDFI		
07. Com que frequência você consome por semana a alimentação da escola? (0) Nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes (4) 4 vezes (5) Diariamente	FRECO		
Caso a resposta da questão 07 seja o código ZERO (0) colocar o código 8888 (NSA) nas questões 08 a 11.			
08. Você tem o hábito de repetir o prato? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	REPR		
09. A alimentação que é servida na escola é? (0) Muito Boa (1) Boa (2) Regular (3) Ruim (77) NI (8888) NSA	ALISER		
10. A quantidade de comida servida na escola deixa você satisfeito/a: (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	QUAN		
11. A alimentação servida é variada? (0) Sim, sempre tem comidas diferentes (1) Não, quase todo dia é a mesma preparação (8888) NSA	VARI		
12. Existe algum alimento servido na escola que você não gosta? (0) Sim* (1) Não (77) NI *Quais: _____	ALNA		
13. Tem dias que a merenda escolar não é servida? (0) Sim (1) Não (77) NI	FALT		
14. A merenda escolar é importante para você? (0) Sim (1) Não (JUSTIFICAR A RESPOSTA SIM OU NÃO) Porque? _____	IMPO		
15. Você costuma trazer/comprar lanche para comer na escola? (0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre	LANC		
16. Em qual local você realiza as refeições em casa? (0) Na mesa (1) Em frente a TV/computador (4) Outros: _____	REFEI		
DADOS COM OS PAIS DA CRIANÇA			
CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS E SANITÁRIAS			
17. Qual a cor da criança? (1) Branca (2) Parda/mulata/morena (3) Negra (4) Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) (5) Indígena (77) NI	COR		
18. Qual o seu grau de parentesco com a criança: (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão/ã (4) Avó/ô (5) Outro: _____	GPAREN		
19. A criança mora: (1) Com a mãe e o pai (2) Só com a mãe (3) Só com o pai (4) Nenhum dos dois	CMORA		
20. Quantos irmãos a criança tem e convive junto? (0) Nenhum (1) Um (2) Dois (3) Três (4) Quatro (5) Mais de quatro	NIRM		
21. Quantos anos a mãe/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos) (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888) NSA	ANOSM ESCM		
22. Quantos anos o pai/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos)	ANOSP		



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

PASE

(0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ESCP	
23. Qual a região que o/a senhor(a) reside? (1) Urbana (2) Rural	REGI	
24. A mãe/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentada/Pensionista (77) NI	TRABM	
25. O pai/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentado/Pensionista (77) NI	TRABP	
26. Algum morador está CADASTRADO e RECEBE benefício de algum programa do governo? (1) Sim (1) Não (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 27 a 34)	PROG	
27. Bolsa Família: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGA	
	VALORA	
28. Cesta de Alimentos: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGB	
	VALORB	
29. Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGC	
	VALORC	
30. Assistência a Pessoas Idosas e Deficientes (BPC): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGD	
	VALORD	
31. Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGE	
	VALORE	
32. Auxílio Desemprego: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGF	
	VALORF	
33. Auxílio Maternidade: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGG	
	VALORG	
34. Outro: _____ (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGH	
	VALORH	
35. Qual a renda TOTAL da família que contribui com as despesas domésticas (Incluindo o valor do benefício recebido)? R\$: _____ (77) NI	REN	
36. Quantas pessoas moram no domicílio que dependem da renda TOTAL? _____	NPESS	
37. Renda per capita: R\$ _____	RENP	
38. Condição de moradia: (1) Própria (2) Alugada (3) Empréstada (4) Outras: _____	MORA	
39. Sua casa possui energia elétrica? (0) Sim (1) Não	ENER	
40. Sua casa possui banheiro com vaso sanitário? (0) Sim (1) Não	BANH	
41. Qual o tipo de esgoto sanitário da sua casa? (1) Rede pública (2) Fossa séptica (3) Fossa rudimentar (4) Vala/ Céu aberto	ESGOT	
42. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Poço/Barreiro (3) Cisterna ou água da chuva (4) Outro: _____	AGBEB	
43. Qual o tratamento da água de beber? (1) Filtrada (2) Fervida (3) Clorada (4) Coada ou sem tratamento (5) Mineral (6) outro: _____	TRAT	
44. Sua casa possui coleta de lixo? (0) Sim (1) Não* * Se não, o que a família faz com o lixo? _____	LIXO	
HISTÓRIA FAMILIAR E DE SAÚDE		
45. O pai/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFP	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAP	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASP	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	AVCP	
Câncer (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAP	
Derrame/AVC (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DISP	
Dislipidemia (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		
46. A mãe/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFM	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAM	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASM	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAM	



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

	Câncer	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		AVCM	
	Derrame/AVC	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		DISM	
	Dislipidemia	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA			
47. A mãe/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____				MFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACM				QUACM	
48. O pai/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____				PFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACP				QUACP	
49. A mãe consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____				MBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEM				QBEM	
50. O pai consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____				PBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEP				QBEP	
51. A criança possui algum problema crônico de saúde (ASMA, DM, DISLIPIDEMIA, HAS, CÂNCER)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____				PRSAU	
52. A criança possui algum tipo de restrição alimentar (alergia/intolerância alimentar)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual restrição? _____				RESAL	
53. A criança usa alguma medicação? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____				MED	
54. A criança foi amamentada? (0) Sim (1) Não (77) NI				AMAM	
55. Qual foi a duração do aleitamento materno exclusivo? _____ () dias () meses (77) NI				AME (DIAS)	
56. Qual foi a duração do aleitamento materno TOTAL? _____ () dias () meses (77) NI				AMC (DIAS)	
57. A criança utilizou fórmula infantil/leite em pó/leite de vaca antes de completar 6 meses de nascimento? (0) Não (1) Sim (77) NI				FORM	
58. Qual o peso da criança ao nascer? _____ g (77) NI				PN	
PERCEPÇÃO ATIVIDADE FÍSICA SEGUNDO OS PAIS					
59. Quanto tempo diariamente a criança passa em frente à TV, <i>video game</i> , computador? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				TEM DI	
60. A criança pratica alguma atividade física fora da escola? (0) Sim (1) Não *CASO A RESPOSTA SEJA (1) NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA EM DURAÇÃO. Qual: _____ Duração: _____ Hora/semana				ESPOR DURA	
61. Quanto tempo a criança passa sentada brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				CRISEN	
62. Quanto tempo a criança realiza atividades mais intensas (bola, bicicleta, brincando na rua)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				CRIBRI	
63. Quanto tempo ao longo do dia a criança se expõe ao sol (ir a pé para a escola, brincar rua/quintal)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				EXPSO	
64. Você tem o hábito de passar filtro solar na criança? (1) Todos os dias (2) As vezes (3) Nunca				HFS	
PERCEPÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA PELOS PAIS					
65. Você tem o conhecimento da alimentação que é servida na escola do para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 66 e 67)				CONH	
66. Você gosta da merenda que é servida para a criança na escola? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA				GOALI	
67. Em sua opinião, a quantidade servida é satisfatória? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA				QUAS	
68. Caso a escola não forneça mais a merenda, você teria condições financeiras de mandar lanche todos os dias para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI				COND	
69. Você costuma mandar algum lanche para a criança na escola quando ele/a está na escola? (0) Sim (1) Não Qual? _____				LANC	



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

PASE

POR QUÊ MANDA LANCHE? _____		
70. A merenda escolar é servida regularmente na escola do seu filho? (0) Sim (1) Não (77) NI	FMER	
71. Você tem conhecimento de atrasos do repasse dos recursos e/ou entrega dos alimentos na escola? (1) Sim (2) Não (77) NI	ATRA	
72. As aulas já foram suspensas devido a falta da merenda escolar? (0) Sim (1) Não (77) NI	SUSP	
73. Você já ouviu falar do Conselho de Alimentação Escolar? (0) Sim (1) Não *Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA na questão 74.	CAE	
74. Você participa do CAE? (0) Sim (1) Não (3) Pertence ao CAE, mas não desenvolve atividades.	PARTI	

APÊNDICE D – Ficha de antropometria e composição corporal de crianças e seus pais

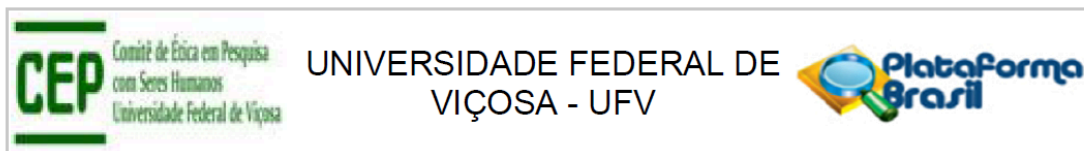


PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

ANTROPOMETRIA		
PESQUISADOR(A):	NQUES:	
NOME DA ESCOLA:	ESCOLA:	
NOME CRIANÇA:	ANO:	ANO:
NOME DA MÃE/ RESPONSÁVEL:		
Altura 1: _____ cm	ALTU	
Peso 1: _____ Kg	MPES	
IMC: _____ Kg/m ²	IMC	
Perímetro da Cintura Cicatriz: _____ cm	PCC	
Perímetro da Cintura Ponto Médio: _____ cm	PCPM	
Perímetro Quadril: _____ cm	MPC	
Perímetro do Pescoço: _____ cm	PESC	
DCT: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____	DCT	
DCB: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____	DCB	
DCSI: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____	DCSI	
DCSE: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____	DCSE	
Estado nutricional: (1) Baixo peso (2) Eutrófico (3) Sobrepeso (4) Obeso (5) Obesidade Grave	EN	
Estado nutricional definido: (1) Eutrófico (2) Excesso de peso	END	
% gordura corporal (bioimpedância):	GCBIO	
% gordura corporal (dobras cutâneas):	GCDC	
% gordura corporal (DEXA):	GCDEX	
Pressão Arterial Sistólica: 1ª Med: _____ 2ª Med: _____ 3ª Med: _____ Média PAS: _____	PAS	
Pressão Arterial Diastólica: 1ª Med: _____ 2ª Med: _____ 3ª Med: _____ Média PAD: _____	PAD	
A criança já teve a primeira menstruação? (0) Sim (2) Não (77) NI (8888) NSA	MENA	
ANTROPOMETRIA DA MÃE		
Altura 1 mãe: _____ cm	ALTM	
Peso 1 mãe: _____ Kg	PESM	
Perímetro da cintura Ponto Médio: _____ cm		
Pressão Arterial Sistólica mãe : 1ª Medida: _____ 2ª Medida: _____ Média PAS: _____	PASM	
Pressão Arterial Diastólica mãe : 1ª Medida: _____ 2ª Medida: _____ Média PAD: _____	PADM	

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – PASE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VITAMINA D NA INFÂNCIA: INGESTÃO, NÍVEL SÉRICO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Pesquisador: Juliana Farias de Novaes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19532414.9.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 663.171

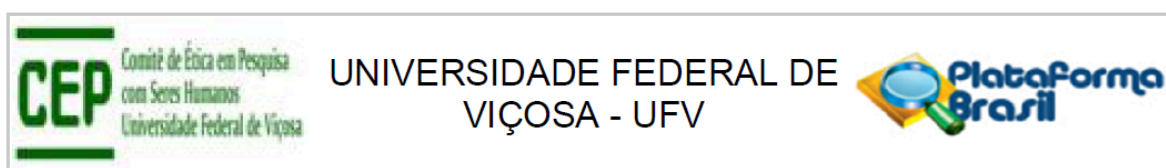
Data da Relatoria: 03/06/2014

Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à(s) seguinte(s) Área(s) Temática(s): "Ciências da Saúde e Saúde Coletiva / Saúde Pública".

No documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", item introdução, lê-se: "A 1,25(OH)₂D₃ (vitamina D) é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Sua principal função é manter os níveis de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea (HOLICK,2006). A vitamina D é essencial durante a infância porque está envolvida no crescimento. Os níveis séricos normais de vitamina D determinam a absorção de 30% de cálcio da dieta e a sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas (BUENO&CZEPIELEWSKI, 2008). A síntese cutânea da vitamina D, a partir da exposição solar, é a principal fonte para os indivíduos, além desta vitamina também ser obtida pela alimentação e uso de suplementos. Entretanto, a síntese cutânea pode variar de acordo com a época do ano, pigmentação da pele, idade e uso de filtros solares (HOLICK, 2007). Supõe-se que uma alimentação saudável seja suficiente para fornecer níveis adequados de vitamina D, entretanto, nem sempre isto ocorre. Existem alguns alimentos fontes de vitamina D tais como gema de ovo, fígado, manteiga e leite que podem ser menos consumidos em

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



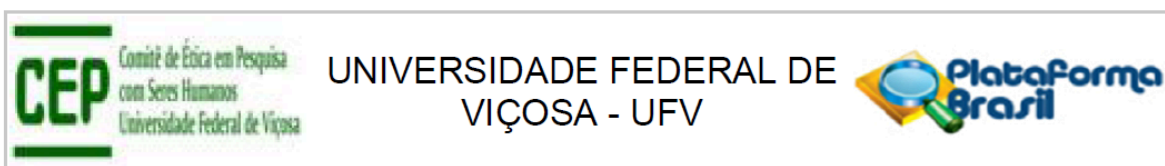
Continuação do Parecer: 663.171

função do teor aumentado de colesterol. Óleos de peixe também são excelentes fontes de vitamina D apesar de, muitas vezes, não serem consumidos em quantidades necessárias por populações (CALVO & WHITING, 2006). A deficiência/insuficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo (BINKLEY et al., 2010). Apesar do Brasil ser um país de clima tropical, níveis subclínicos de vitamina

D tem sido encontrados na população (PETERS et al., 2009; FOSS, 2009). Em estudos brasileiros, realizados com adolescentes, foram encontradas prevalências de 60 e 70,6% de níveis séricos insuficientes de vitamina D nos municípios de São Paulo (SP) e Juiz de Fora (MG), respectivamente (PETERS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013). Um adequado nível de vitamina D é essencial em todos os estágios de vida e há um consenso de que a concentração sérica de calcidiol [25(OH)D] é o melhor indicador desta vitamina (BINKLEY et al., 2010). Baixos níveis de calcidiol afetam diretamente a absorção de cálcio e

a mineralização óssea. Além disso, estudos têm mostrado que a deficiência desta vitamina é um fator associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas (FOSS, 2009; BORGES et al., 2011). A vitamina D pode estar envolvida em vários processos tais como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (ex: insulina), sistema imune e diversas doenças crônicas não-transmissíveis tais como obesidade, intolerância à glicose, aumento da pressão arterial e dislipidemias (KELLY et al., 2011). Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado que altos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D (25OHD) estão associados com menor pressão arterial média e com redução da prevalência de hipertensão (PARIKH et al., 2005; SCRAGG et al., 2007). Por outro lado, a elevação na pressão arterial está associada com a gordura visceral, assim como níveis séricos de vitamina D também se apresentam reduzidos em indivíduos com maior quantidade de gordura corporal (SYME et al., 2008). A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (ZEITZ et al., 2003). O efeito direto parece ser mediado pela ligação da 1,25(OH)2D3 ao receptor da vitamina D da célula-. Além disso, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células- pela enzima 1-hidroxilase, expressa nessas células (BLAND et al., 2004). O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células-. O aumento na 1,25(OH)2D3 e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela 1,25(OH)2D3 e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25(OH)D, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (ZEITZ et al., 2003;). Além disso, a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células- na conversão da pró-insulina à insulina (AYESHA et al., 2001). Em resumo, os efeitos da vitamina D no diabetes

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 663.171

evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera asíntese e secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos (SCHUCH et al., 2009). O marcante número de publicações que identificam uma inadequação na concentração sérica de vitamina D em todo o mundo tem despertado o interesse de pesquisadores de avaliar a relação desta vitamina com doenças metabólicas (PETERLICK & CROSS, 2005). Entretanto, esses estudos foram realizados principalmente com adultos e idosos e, até o momento, não há pesquisas avaliando vitamina D sérica em crianças no Brasil. Como estudos epidemiológicos têm constatado aumento da prevalência de obesidade e de comorbidades associadas na infância (WANG et al., 2002; CÂNDIDO et al., 2009), o objetivo deste estudo é avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D entre crianças, e suas associações com fatores de risco cardiovasculares.

Objetivo da Pesquisa:

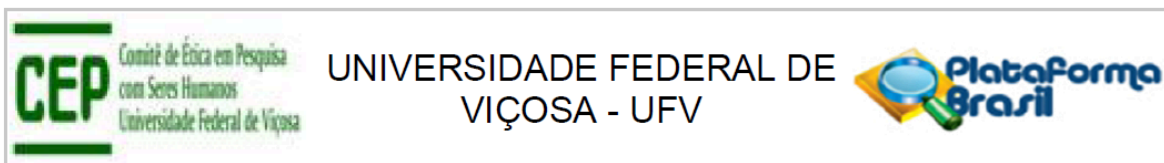
De acordo com o documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", o objetivo do projeto é: "Avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores indicam no documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", os seguintes Riscos: "A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores." e os seguintes benefícios: "Os resultados de ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância serão apresentados para a Prefeitura Municipal de Viçosa com o objetivo de subsidiar as políticas públicas de saúde, bem como os programas de atenção à saúde de crianças, de forma a aprimorar a prática dos profissionais envolvidos na área de saúde pública, especialmente aqueles do município de Viçosa e microrregião. O objetivo é estabelecer uma relação de diálogo entre pesquisadores e sociedade, fortalecendo a integração ensino-pesquisa

-serviço, fundamentados nas propostas do SUS através da qualificação dos profissionais e dos serviços prestados, com benefício direto à população e com alcance social local e regional. Este projeto proporcionará atendimentos nutricionais individuais com as crianças visando à reeducação alimentar e alteração do estilo de vida, quando necessário. Esta orientação nutricional será

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa **CEP:** 36.570-000
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 663.171

importante para promoção da alimentação saudável e do estilo de vida ativo, prevenindo assim, os fatores de risco cardiovasculares na vida atual e futura.". Os benefícios apresentados pelos pesquisadores sobrepõem os riscos informados, sendo estes considerados mínimos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado atendeu às exigências referentes aos aspectos éticos que envolvem as pesquisas com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 3ª reunião de 2014.

VICOSA, 27 de Maio de 2014

Assinado por:
Patrícia Aurélia Del Nero
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior			
Bairro: campus Viçosa		CEP: 36.570-000	
UF: MG	Município: VICOSA		
Telefone: (31)3899-2492	Fax: (31)3899-2492	E-mail: cep@ufv.br	

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV – Dados ambientais



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Levantamento de dados do ambiente construído da zona urbana de Viçosa (MG)

Pesquisador: Andréia Queiroz Ribeiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61511216.4.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.821.618

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site www.cep.ufv.br). Após ser emitido o Parecer Substantiado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_793053.pdf	19/10/2016 22:36:08		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/10/2016 22:34:55	Andréia Queiroz Ribeiro	Aceito
Outros	Questionarios.pdf	13/10/2016 20:15:20	Andréia Queiroz Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COEP.pdf	13/10/2016 20:13:08	Andréia Queiroz Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VICOSA, 16 de Novembro de 2016

Assinado por:
HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Avenida P.H. Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes
Bairro: Campus Universitário CEP: 36.570-900
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

ANEXO C – Instrumento de avaliação objetiva dos locais para atividade física e/ou de lazer

	QUESTÃO	OPÇÕES	CO D
1	Qual o tipo de estrutura para atividade física	(0) Parque, bosque (1) Praça, jardim (2) Canteiros habitáveis (3) Local Privado (4) Não Possui (pule para observações)	
2	Nome do estabelecimento (se privado)		
3	Funciona desde (ano)?		
4	O local é completamente cercado?	(0) Sim (1) Não	
5	Há módulo policial no local?	(0) Sim (1) Não	
6	Assinale as estruturas presentes para prática de atividades físicas	(0) Campo de futebol (grama) Quantos: _____ (1) Campo de voleibol (grama) – Quantos: _____ (2) Campo de futebol (areia) – Quantos: _____ (3) Quadra de voleibol (areia) – Quantos: _____ (4) Quadra de futebol (asfalto?cimento) – Quantos: _____ (5) Quadra de voleibol (asfalto?cimento) – Quantos: _____ (6) Quadra de basquete (asfalto?cimento) – Quantos: _____ (7) Quadra de tênis – Quantos: _____ (8) Academia ao ar livre – Quantos: _____ (9) Parquinho – Quantos: _____ (10) Pista de caminhada?corrida – Quantos: _____ (11) Pista de bicicleta – Quantos: _____ (12) Outros _____	
7	Estruturas para conforto do usuário no local	a) Banheiro gratuito - quantidade _____ b) Banheiro pago - quantidade _____ c) Bancos - quantidade _____ d) Bebedouro - quantidade _____ e) Postes - quantidade _____ f) Mesas de picnic - quantidade _____ g) Mesas de picnic cobertas - quantidade _____ h) Vestiário - quantidade _____ i) Lixeiras - quantidade _____	
8	Condições de limpeza e estética do ambiente	a) Vidro quebrado - quantidade _____ b) Sujeira de animais - quantidade _____ c) Cachorro solto - quantidade _____ d) Evidências de uso de álcool - quantidade _____ e) Pichações - quantidade _____ f) Lixo espalhado (sujeira) - quantidade _____ g) Sinais de vandalismo - quantidade _____ h) Mato ou grama alta - quantidade _____	

9	Serviços oferecidos no local	a) Lanchonete (0) Sim (1) Não b) Vendedor ambulante (0) Sim (1) Não c) Aulas de AF gratuitas (0) Sim (1) Não d) Aulas de AF pagas (0) Sim (1) Não e) Empréstimo de materiais para AF (0) Sim (1) Não f) Locação de materiais para AF (0) Sim (1) Não	
10	Acessibilidade para o local	a) Ponto de ônibus (0) Sim (1) Não b) Ponto de táxi (0) Sim (1) Não c) Estacionamento para carros (0) Sim (1) Não d) Ciclovia (0) Sim (1) Não e) Bicicletário (0) Sim (1) Não	
11	Observações:		

**ANEXO D – Instrumento de avaliação objetiva de estabelecimentos de venda de alimentos
para consumo em domicílio**

Avaliador:		
Nome do estabelecimento:		
Setor censitário ID:	Data:	
Hora de Início:	Hora do fim:	
Endereço:		
Coordenada:		
1. Tipo de loja:		
1	Loja de conveniência ou em postos de gasolina e farmácias	
2	Sacolão	
3	Mercearia	
4	Supermercado	Nº de caixas:
5	Padaria	
6	Bar	
7	Açougue e Peixaria	
8	Laticínios e frios	
9	Bomboniere	
10	Distribuidora de bebidas	
11	Loja de produtos naturais	
2. Funcionamento desde:		
3. Já exerceu outro tipo de atividade?		
0 Sim	1 Não	
3a. Qual atividade?		
4. Sempre vendeu esses produtos?		
0 Sim	1 Não	
4a. Quais produtos?		
5. Esse estabelecimento comercializa frutas, legumes ou verduras?		
0 Sim	1 Não	
5a. 0 Frutas	1 Legumes	2 Verduras
6. Esse estabelecimento comercializa refrigerantes?		
0 Sim	1 Não	
7. Esse estabelecimento comercializa néctar ou refresco em pó?		
0 Sim	1 Não	
8. Alimentos Ultraprocessados		
8a. Biscoitos recheados	8d. Congelados	
8b. Salgadinhos de pacote	8e. Embutidos	
8c. Guloseimas (balas, doces e chocolates)		

ANEXO E – Instrumento de avaliação objetiva de estabelecimentos de venda de alimentação
fora de casa – restaurantes

Avaliador:	
Nome do estabelecimento:	
Setor censitário ID:	Data:
Hora de Início:	Hora do fim:
Endereço:	
1. Tipo de estabelecimento	
1	A La carte – oferece serviço de mesa completo, com garçons e cardápio na mesa
2	Self Service ou rodízio – serviço de buffet com preço fixo ou buffet e serviço a La carte ou no sistema de rodízio com serviço à mesa (ex: churrascarias, rodízio de pizza, rodízio de sushi)
3	Restaurante por quilo – oferece serviço de buffet cobrado por quilo.
4	Restaurante de comida rápida (fast food) de grandes redes – oferece serviço de pedido no balcão com pagamento imediato. Alimentos preparados em grandes quantidades e previamente. (Ex: McDonald's, Burguer King, Bob's, Habib's)
5	Restaurante de comida rápida (fast food) de pequenas redes ou de "bairro" - Lanchonete – oferece serviço de pedido no balcão com pagamento imediato.
6	Bar – oferece refeições rápidas e sanduíches. Serviço de balcão ou na mesa com mínimo serviço de garçons. Servem grandes quantidades de bebidas alcoólicas.
7	Padaria – oferece refeições rápidas e sanduíches. Servidos no balcão ou na mesa com o mínimo de garçons. São vendidos além de alimentos para o consumo imediato, produtos de confeitaria e panificação para o consumo no domicílio.
8	Café – oferece refeições rápidas, principalmente doces, salgados, sanduíches e grande variedade de bebidas, com serviço de mesa completo ou pedidos no balcão.
9	Sorveteria – oferece sorvetes, smoothies, frozen yoghurt como principal item.
2. Funcionamento desde:	
3. Já exerceu outro tipo de atividade?	
0 Sim	1 Não
3a. Qual atividade?	
4. Sempre vendeu esses produtos?	
0 Sim	1 Não
4a. Quais produtos?	
1 Há um buffet de saladas\verduras\legumes ou há essas opções no buffet?	
0 Sim	1 Não
2 Esse estabelecimento comercializa refrigerantes?	
0 Sim	1 Não
3 Esse estabelecimento comercializa néctar ou refresco em pó?	
0 Sim	1 Não
4 Há opção de sucos naturais frescos ou preparados a partir de polpa congelada?	
0 Sim	1 Não
5 Esse estabelecimento comercializa guloseimas (balas, doces e chocolates)?	
0 Sim	1 Não

ANEXO F – Instrumento de avaliação objetiva de alimentação fora de casa – ambulantes

Avaliador:	
Nome do estabelecimento:	
Setor censitário ID:	Data:
Hora de Início:	Hora do fim:
Endereço:	
Coordenada:	
1. Tipo de estabelecimento	
1	Guloseimas
2	Lanches
3	Frutas, legumes e verduras
2. Funcionamento desde:	
3. Em qual(is) dia(s) da semana?	
1	Segunda-feira
2	Terça-feira
3	Quarta-feira
4	Quinta-feira
5	Sexta-feira
6	Sábado
7	Domingo
8	Todos os dias
4. Sempre funciona\funcionou no mesmo local?	
0 Sim	1 Não
4a. Se não, onde?	
1 Já exerceu outro tipo de atividade?	
0 Sim	1 Não
5a. Se sim, qual atividade?	
2 Sempre vendeu esses produtos?	
0 Sim	1 Não
6a. Se não, quais produtos?	

ANEXO G – Instrumento de avaliação objetiva de feiras livres

Avaliador:	
Setor censitário ID:	Data:
Hora de Início:	Hora do fim:
Endereço:	
Coordenada:	
1. Em qual(is) dia(s) da semana acontece a feira?	
1	Segunda-feira
2	Terça-feira
3	Quarta-feira
4	Quinta-feira
5	Sexta-feira
6	Sábado
7	Domingo
2. Há barracas servindo comidas prontas para o consumo?	
0 Sim	1 Não
3. Dentre os grupos de alimentos abaixo especificados, quais deles estão disponíveis nestas barracas?	
1	Bebidas açucaradas (refrigerantes, sucos e refrescos com açúcar, etc.)
2	Produtos de panificação\ biscoitos industrializados
3	Salgadinhos de pacote
4	Cachorro quente\hamburguer
5	Pastel\ outros salgados
6	Doces