



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

**DETERMINANTES BIOLÓGICOS PRECOSES DE
SINAIS DE ADIPOSIDADE NA INFÂNCIA**

por

Mariana Lopes Rodrigues

Julho, 2021



CATÓLICA
ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

DETERMINANTES BIOLÓGICOS PRECOSES DE SINAIS DE ADIPOSIDADE NA INFÂNCIA

**Tese apresentada à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica
Portuguesa para obtenção do grau de Mestre em
Biotecnologia e Inovação**

por

Mariana Lopes Rodrigues

Orientadora: Professora Doutora Ana Cristina Santos

Coorientadora: Prof.^a Doutora Elisabete Pinto

Julho, 2021

Resumo

Introdução - A Organização Mundial de Saúde define a obesidade infantil como uma prioridade de saúde pública e a sua prevenção desde os primeiros anos de vida é fundamental para a sua qualidade e longevidade. Para além do desequilíbrio alimentar e sedentarismo, também o ambiente intrauterino parece estar na génese do aparecimento desta patologia. O tecido adiposo tem um papel na regulação metabólica do organismo e esta regulação é feita através de adipocinas, como a leptina e a adiponectina. Estas adipocinas influenciam diretamente os processos metabólicos e endócrinos e a alteração das suas concentrações ao nascimento tem sido associada a obesidade na infância. **Objetivos** - O principal objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de leptina e adiponectina, no sangue do cordão umbilical e a adiposidade aos 4, 7 e 10 anos de idade em crianças da coorte de nascimentos portuguesa de base populacional, Geração XXI. **Materiais e Métodos** - A Geração XXI foi estabelecida ao nascimento, tendo sido reavaliada aos 4, 7 e 10 anos de idade. Neste estudo, foram incluídos 898 indivíduos com determinação de leptina e adiponectina, 895 com informação antropométrica aos 4 anos, 811 aos 7 anos e 750 aos 10 anos. A análise descritiva e analítica dos dados foi realizada com recurso ao programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 27.0. Foi considerado um nível de significância de 5%. **Resultados** - Concentrações de leptina no tercil mais baixo (1^oT) aumentam o risco de obesidade em raparigas aos 4 anos de idade, mesmo quando comparado com o risco associado aos que nasceram com concentrações de leptina no tercil mais elevado (3^oT), 2,054 (IC 95%: 0,816; 5,167) vs. 1,570 (IC 95%: 0,665; 3,706). Também nas raparigas com 10 anos de idade se verificou um aumento do risco de obesidade perante níveis de leptina no tercil mais elevado: 2,258 (IC 95%: 1,063; 4,797) vs. 2,080 (IC 95% 0,890; 4,863). Relativamente aos rapazes, o risco de obesidade, aos 10 anos, foi superior perante concentrações de leptina no 3^oT: 2,370 (IC 95%: 1,052; 5,340) vs. 2,175 (IC 95%: 1,041; 4,545). Aos 7 anos, não foram encontradas quaisquer associações entre leptina e obesidade. A adiponectina não se associou com nenhum dos parâmetros antropométricos avaliados, nas 3 faixas etárias, em ambos os sexos. **Conclusão** - Os resultados deste estudo corroboram a associação entre as concentrações de leptina ao nascimento e o risco de obesidade infantil, até aos 10 anos. O mesmo não se observou relativamente à adiponectina.

Palavras-Chave: Obesidade infantil, Gestação, Leptina, Adiponectina.

Abstract

Introduction - The World Health Organization defines childhood obesity as a public health priority and its prevention from the first years of life is important for its quality and longevity. In addition to dietary imbalance and sedentary lifestyle, the intrauterine environment also seems to be at the genesis of the onset of this pathology. Adipose tissue plays a role in metabolic regulation and this regulation is done through adipokines such as leptin and adiponectin. These adipokines directly influence metabolic and endocrine processes and their changings at birth has been linked to childhood obesity. **Aims** - The main objective of this work is to evaluate the association between plasma levels of leptin and adiponectin in umbilical cord blood and adiposity at 4, 7 and 10 years of age in children from the Portuguese population-based birth cohort, Geração XXI. **Materials and methods** – Generation XXI was established at birth, having been re-evaluated at 4, 7 and 10 years of age. In this study, 898 individuals with determination of leptin and adiponectin were included, 895 with anthropometric information at 4 years, 811 at 7 years and 750 at 10 years. Descriptive and analytical data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 27.0. A significance level of 5% was considered. **Results** - Leptin concentrations in the lowest tertile (1stT) increase the risk of obesity in 4-year-old girls, even when compared with the risk associated with those born with leptin concentrations in the highest tertile (3rdT), 2.054 (95% CI): 0.816; 5.167) vs. 1.570 (95% CI: 0.665; 3.706). Also, in 10-year-old girls there was an increased risk of obesity in the presence of leptin levels in the highest tertile: 2.258 (95% CI: 1.063; 4.797) vs. 2.080 (95% CI 0.890; 4.863). Regarding boys, the risk of obesity, at 10 years of age, was higher when compared to leptin concentrations in the 3rd T: 2.370 (95% CI: 1.052; 5.340) vs. 2.175 (95% CI: 1.041; 4.545). At 7 years, no associations were found between leptin and obesity. Adiponectin was not associated with any of the anthropometric parameters evaluated, in the 3 age groups, in both sexes. **Conclusion**- The results of this study support the association between leptin concentrations at birth and the risk of childhood obesity, up to 10 years of age. The same was not observed for adiponectin

Keywords: Childhood obesity, pregnancy, leptin, adiponectin.

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Santos, agradeço por todos os conhecimentos transmitidos durante a realização deste trabalho, pela ajuda, pela paciência e por se prontificar sempre para o esclarecimento das minhas dúvidas.

À Prof.^a Doutora^a Elisabete Pinto, agradeço pelos ensinamentos e disponibilidade constantes que me proporcionou ao longo de todo o meu percurso académico. E pela ajuda na realização deste trabalho.

Aos meus colegas de mestrado pela amizade, trabalho em equipa e momentos partilhados.

Aos meus amigos de sempre que contribuem constantemente para minha evolução pessoal. Pela amizade, apoio contante e pela presença em todos os momentos da minha vida. Em especial, muito obrigada à Cláudia e à Bruna que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus pais e aos meus irmãos, por todo o apoio incondicional em todas as etapas ao longo da minha vida, pelas oportunidades que sempre me ofereceram e pelo encorajamento nos momentos mais difíceis, pelo exemplo de vida que são e por lutarem sempre por mim e pelo meu sucesso.

Ao João, pelo carinho, amor, amizade, compreensão, paciência, por nunca me deixar desistir e fazer-me acreditar que sou capaz. Por estar sempre presente em todos os momentos da minha vida.

A todos, o meu sincero obrigada!

Índice

Resumo.....	III
Abstract.....	IV
Agradecimentos.....	V
Lista de tabelas.....	VIII
Lista de abreviaturas	IX
1. Introdução	10
1.1 Obesidade infantil.....	10
1.2 Leptina	13
1.2.1 Leptina na gestação.....	14
1.3. Adiponectina.....	15
1.3.1 Adiponectina na gestação	16
1.4. Determinantes dos níveis de leptina e adiponectina na gravidez	17
1.5. O papel das adipocinas na adiposidade infantil.....	25
2. Objetivos.....	28
3. Materiais e Métodos	29
4. Resultados.....	34
4.1 Caracterização da população estudada.....	34
4.2 Níveis de leptina e adiponectina de acordo com as características em estudo	35
4.3 IMC nas diferentes idades de acordo com as características em estudo.....	35
4.4 Prevalência de excesso de peso e obesidade nas diferentes idades de acordo com as características em estudo.....	36
4.5 Associação entre os níveis de adipocinas e o IMC nas idades em estudo	37
4.6 Associação entre os níveis de adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade nas idades em estudo	37

5. Discussão dos resultados.....	45
6. Conclusões gerais	51
7. Trabalho futuro.....	52
8. Apêndices.....	53
9. Bibliografia	68

Lista de tabelas

Tabela 4.1- Associação entre os níveis de adipocinas e risco de excesso de peso e obesidade aos 4, 7 e 10 anos de idade.....	39
Tabela 4.2- Associação entre os níveis de adipocinas e risco de excesso de peso e obesidade aos 4, 7 e 10 anos de idade, por sexo	42
Tabela 8.1- Descrição e comparação das características em estudo entre participantes	53
Tabela 8.2- Descrição das características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento dos participantes incluídos no estudo	55
Tabela 8.3- Comparação das características antropométricas dos participantes estratificadas por idade e sexo	56
Tabela 8.4- Comparação dos níveis de leptina e adiponectina de acordo com as características em estudo	57
Tabela 8.5- Comparação das médias de IMC em cada idade por características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento	59
Tabela 8.6- Prevalência de excesso de peso e obesidade nas diferentes idades de acordo com as características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento	62
Tabela 8.7- Associação entre os níveis de adipocinas ao nascimento e o IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade	65
Tabela 8.8- Associação entre os níveis de adipocinas ao nascimento e o IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade por sexo	66

Lista de abreviaturas

AIG – Adequado para a Idade Gestacional

COSI - Childhood Obesity Surveillance Initiative

DG – Diabetes Gestacional

DGS – Direção Geral da Saúde

DM – Diabetes Mellitus

GIG – Grande para a Idade Gestacional

HTA – Hipertensão Arterial

IG – Idade Gestacional

IMC – Índice de Massa Corporal

IOM – (American) Institute of Medicine

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIG – Pequeno para a Idade Gestacional

P10 – Percentil 10

P90 – Percentil 90

RN – Recém-Nascido

TA – Tecido Adiposo

1. Introdução

A Direção Geral da Saúde (DGS) descreve a obesidade como uma doença crónica, caracterizada pela acumulação excessiva de gordura corporal, com génese multifatorial, que constitui uma ameaça para a saúde, um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças e que reduz a esperança média de vida (DGS, 2017).

O crescimento exponencial da prevalência de excesso de peso e de obesidade, a nível mundial, representa um grave problema de saúde pública, independentemente de idade, sexo, região geográfica ou grupos socioeconómicos (Freitas, et al. 2018).

De acordo com os dados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física de 2015/2016, a prevalência nacional estimada de pré-obesidade atinge 34,8% e a obesidade 22,3% dos portugueses. A maior prevalência de excesso de peso é observada nos homens (38,9% vs. 30,7%), já a prevalência de obesidade é superior em mulheres (24,3% vs. 20,1%), sendo mais elevada em indivíduos com mais de 55 anos e com escolaridade e classe social mais baixas (Gaio, et al. 2015; IAN-AF, 2017).

1.1 Obesidade infantil

O excesso de peso e a obesidade infantil são condições comuns em Portugal, que colocam o nosso país entre os países da Europa com maior prevalência de obesidade em crianças (Freitas, et al. 2018). Num estudo realizado pelo Departamento de Antropologia da Universidade de Coimbra em 2002, numa amostra de 4511 crianças portuguesas dos 7-9 anos de idade, foram encontrados valores de 31,6% de prevalência de excesso de peso, incluindo obesidade (Padez, et al. 2005). Segundo o IAN-AF 2017, a prevalência nacional de pré-obesidade e obesidade em crianças com idade inferior a 10 anos foi de 17,3% e 7,7%, respetivamente (IAN-AF, 2017). Os dados mais recentes do projeto Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2019, coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, confirmam uma diminuição da prevalência de excesso de peso (incluindo obesidade) nas crianças portuguesas entre os 6 e 8 anos, entre 2008 e 2019. Estes resultados podem ser o efeito de um conjunto de medidas que a DGS tem vindo a implementar no contexto da promoção da alimentação saudável. De acordo com os dados do COSI, a diminuição da prevalência de crianças com excesso de peso (incluindo obesidade) foi de 37,9% para 29,6%

entre 2008 e 2019. Na avaliação mais recente, a prevalência de obesidade foi de 12% nas crianças analisadas neste estudo com idades compreendidas entre os 6 e os 8 anos de idade (COSI Portugal, 2019). Este estudo verificou ainda que a prevalência da obesidade infantil aumenta com a idade, com 15,3% das crianças obesas aos 8 anos de idade, incluindo 5,4% com obesidade severa, enquanto em crianças de seis anos este valor é de 10,8% (2,7% obesidade severa) (COSI Portugal, 2019).

A obesidade em crianças está associada a um aumento da taxa de mortalidade por causas endógenas na vida adulta, uma associação que pode ser parcialmente mediada pelo desenvolvimento de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA) e dislipidemia, mais cedo na vida (Franks, et al. 2010). Estes fatores de risco cardiovasculares, geralmente associados apenas à vida adulta, têm sido diagnosticados cada vez mais em idades precoces (Franks, et al. 2010; Friedemann, et al. 2012). As doenças cardiovasculares são responsáveis pelo maior número de óbitos na população mundial adulta e são consideradas um grave problema de saúde pública, uma vez que comprometem as condições de saúde e de vida dos indivíduos afetados (Terres, et al. 2006).

A OMS define, portanto, o excesso de peso e a obesidade infantil como uma prioridade de saúde pública, sendo a sua prevenção nos primeiros anos de vida fundamental para a qualidade de vida e a longevidade das populações (OMS; Freitas, et al. 2018).

Para além do desequilíbrio alimentar e do sedentarismo, considerados como os dois grandes fatores de risco para a obesidade, tem sido sugerido que esta epidemia e as comorbilidades a ela associadas parecem ser também influenciadas por fatores intrauterinos, no decorrer do desenvolvimento fetal (Ashley-Martin, et al. 2020). Assim, é necessário entender as associações entre o ambiente intrauterino e o ambiente pós-natal e as suas influências no ciclo endócrino e na regulação do balanço energético, resultando possivelmente num elevado risco de desenvolvimento de obesidade na já na idade adulta (Kelesidis, et al. 2006).

A hipótese de que o ambiente intrauterino influencia a saúde pós-natal é discutida desde a década de 30 do século passado, pela observação de que taxas de mortalidade em diferentes faixas etárias se relacionavam com características ao nascimento dos indivíduos, especialmente com o baixo peso ao nascimento. No entanto, nessa época, a associação entre o peso ao nascimento e as doenças na vida adulta era atribuída a fatores genéticos, não sendo ainda apontada como possibilidade, o que mais tarde ficou conhecida como a hipótese da origem fetal das doenças (Petry e Hales, 2000).

Foi na década de 1980, que David Barker propôs a hipótese do fenótipo poupador, dando assim origem à hipótese da origem fetal das doenças. Esta hipótese relaciona a privação

nutricional materna durante a gestação e a nutrição deficiente no início da infância, com a adaptação metabólica e/ou estrutural permanente - programação fetal (Barker, et al. 2002). A preponderância deste “genótipo poupador” prolonga-se para a vida adulta aumentando o risco de desenvolvimento de doença coronária e outras doenças associadas como a HTA, a DM e o acidente vascular cerebral (AVC), e podendo inclusive ser transmitido a gerações futuras (Barker, et al. 2002; Ribeiro, et al. 2015).

Um exemplo histórico desta teoria é a fome holandesa de 1944–45. O efeito da escassez alimentar durante o cerco alemão à Holanda na Segunda Guerra Mundial fez com que milhares de mulheres grávidas sofressem o impacto da desnutrição durante o período gestacional. Os fetos que sofreram desnutrição no primeiro trimestre da gestação desenvolveram obesidade na idade adulta, enquanto a restrição nutricional após a fase inicial da gestação não resultou no mesmo efeito. Um dos mecanismos explicativos destes resultados está relacionado com uma redução no nível de metilação do gene que codifica o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-2), que se traduz num metabolismo mais eficiente em armazenar energia, dando lugar a um “fenótipo poupador” (Pereira, et al. 2019).

Segundo Barker, a adaptação ocorrida em ambiente intrauterino perante o déficit nutricional prepara, também na vida adulta, para a manutenção de um ambiente com pouca oferta de nutrientes - resposta adaptativa preditiva. Caso tal situação não se concretize e a oferta seja abundante em nutrientes, diferente da trajetória prevista, gera um desequilíbrio que pode acarretar um crescimento acelerado (*catch-up growth*) e a uma acumulação excessiva de reservas (metabolismo direcionado a poupar energia) resultando em doenças cardiometabólicas (Barker, et al. 2002; Ribeiro, et al. 2015). O *catch-up growth*, é um processo fisiológico relativo à recuperação do tamanho de um organismo submetido à restrição, para que o mesmo alcance o tamanho próprio para idade, sexo e grau de maturação (Ribeiro, et al. 2015).

Concluindo, a exposição a uma nutrição inadequada (excessiva ou reduzida) durante os períodos pré e pós-natal, assim como, a restrição do crescimento fetal seguido por um *catch-up growth* pós-natal, aumenta o risco de obesidade, resistência à insulina e DM tipo 2 na infância e na vida adulta (Lecke, et al. 2011).

Durante a gestação o corpo adapta-se fisiologicamente para proporcionar condições adequadas ao crescimento e desenvolvimento do feto, preparando-o para o parto e para a fase pós-natal. Este período é regulado geneticamente por adaptações endócrinas e metabólicas que ocorrem no organismo materno, nomeadamente alterações no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lipídios, cuja finalidade é garantir um fornecimento contínuo de nutrientes para o feto em crescimento. Estas alterações são progressivas e promovem o aumento do tecido

adiposo (TA) no início da gestação, seguido por resistência à insulina e pela facilitação da lipólise no final da gravidez (Filho e Aarestrup, 2009). Nos últimos anos, o conhecimento acerca do TA evoluiu, após ter sido descrito o seu papel na regulação metabólica do organismo, e não sendo apenas visto como um órgão armazenador e fornecedor de energia. Esta regulação é feita através da secreção de hormonas, denominadas adipocinas, como leptina, resistina, fator de necrose tumoral- α , interleucina-6, adiposina, visfatina e adiponectina. São moléculas biologicamente ativas, produzidas pelo TA e desempenham um papel crucial na homeostase energética e no metabolismo da glicose e dos lipídios (Henson, et al. 2006; Pyrzak, et al. 2010).

As adipocinas possuem várias funções, algumas ainda pouco esclarecidas, mas tem sido descrito o seu papel na reprogramação da fisiologia materna e na resistência à insulina durante a gravidez (Henson, et al. 2006). A desregulação das adipocinas é reconhecida como um fator importante na patogénese da resistência à insulina e de doenças metabólicas (Fonseca-Alaniz, et al. 2007).

A leptina e a adiponectina são adipocinas que podem ser encontradas no sangue do cordão umbilical e são consideradas biomarcadores da adiposidade no início de vida. Têm também um papel fundamental na homeostasia energética, na sensibilidade à insulina, o no metabolismo lipídico (Mantzoros, et al. 2009; Ashley-Martin, et al. 2020).

1.2 Leptina

A leptina é uma hormona produzida predominantemente pelo TA branco, sendo também secretada pelo TA castanho, epitélio gástrico, osteoblastos, glândulas mamárias, placenta, fígado, coração e pelas células dos folículos capilares (Kelesidis, et al. 2006).

Desempenha um papel fundamental na regulação da adiposidade, peso corporal e balanço energético, estimulando o gasto de energia e suprimindo o apetite (Klok, et al. 2007; Maveli, et al. 2015). A sua síntese e secreção são reguladas por uma série complexa de sinais neuroendócrinos, endócrinos e parácrinos (Sousa, et al. 2009). Além dos seus efeitos metabólicos, a leptina está também envolvida em processos pró-inflamatórios e na resposta imune (Sirico, et al. 2018).

A circulação de leptina no plasma faz-se em quantidades proporcionais à quantidade de TA. O tamanho do adipócito parece ser o maior determinante para a sua síntese, ou seja, adipócitos maiores libertam maior quantidade de leptina (Sousa, et al. 2009). Desta forma, com o aumento do TA ocorre um aumento da síntese e secreção de leptina. Contrariamente, uma perda rápida de massa gorda leva à inibição da secreção de leptina, com conseqüente aumento

do apetite e diminuição do gasto energético. Assim, as concentrações de leptina aumentam com a sobrealimentação e diminuem em situações de fome (Woods, et al. 1998, Sousa, et al. 2009).

Em indivíduos obesos, a produção de leptina está aumentada, fenómeno designado de hiperleptinemia (8 a 90ng/ml), devido ao maior número e tamanho dos adipócitos, comparativamente a indivíduos não obesos (3 a 5ng/ml) (Sousa, et al. 2009). Perante a exposição contínua a elevadas concentrações plasmáticas de leptina, ocorre o fenómeno de resistência à leptina, que é a incapacidade de elevadas concentrações de leptina regular a homeostase energética (Boeke, et al. 2014). Esta resistência é atribuída a defeitos no transporte da leptina para o hipotálamo, feita através da barreira hematoencefálica e/ou a defeitos nos recetores que induzem a inibição de sinalização da leptina. Esta resistência limita o efeito anoréxico, levando a que não ocorra a esperada redução do apetite e aumento do gasto energético (Woods, et al. 1998; Sousa, et al. 2009).

Para além da massa gorda, a idade, o sexo e a prática de exercício físico, são fatores que influenciam, de forma fisiológica, as concentrações de leptina. As mulheres apresentam concentrações de leptina mais elevadas do que os homens com o mesmo índice de massa corporal (IMC). Estudos referem que as diferenças nos níveis de leptina entre sexos se devem a diferenças no metabolismo da gordura e na distribuição da gordura corporal. As mulheres apresentam uma maior percentagem de gordura subcutânea, comparativamente aos homens, e as diferenças no metabolismo da gordura podem dever-se à influência direta das hormonas sexuais, nomeadamente os estrogénios (Ostlund, et al. 1996; Kennedy, et al. 1997; Sousa, et al. 2009; Anuska, et al. 2017; Kasacka, et al. 2020).

Relativamente à influência do exercício físico, alguns autores (Benatti e junior, 2007; Sirico, et al, 2017) verificaram que o desequilíbrio energético induzido pelo esforço físico, sem alteração concomitante na dieta ou outras mudanças no estilo de vida, resulta por si só na diminuição dos níveis plasmáticos de leptina.

Quanto à influência da idade, o processo de envelhecimento está associado a uma redistribuição da gordura corporal, que se caracteriza pela perda de gordura subcutânea periférica e acumulação de gordura visceral. Ocorre também alteração da função, da proliferação, do tamanho e do número de adipócitos, o que leva a alterações na secreção, síntese e função das adipocinas. O aumento da idade está associado a resistência à leptina e/ou à diminuição dos recetores desta hormona (Gulcelik, et al. 2013).

1.2.1 Leptina na gestação

Durante a gestação, a leptina é secretada pelo tecido placentário e pelo TA fetal. Cerca de 95% da leptina produzida na placenta é transferida para a circulação materna onde promove o ganho de peso, sendo considerada a responsável pelo balanço energético que ocorre na gravidez (Guta, et al. 2020). O papel da leptina consiste em regular o crescimento da placenta, a angiogénese e a maturação pulmonar, sendo igualmente responsável pela transferência placentária de nutrientes (Henson, et al. 2006). A leptina é também responsável pela mobilização das reservas lipídicas da mãe e aumenta a disponibilidade dos substratos lipídicos para o feto (Henson, et al. 2006). No decorrer do primeiro trimestre da gravidez, a síntese de leptina ocorre na placenta e é responsável por uma cascata de fatores de transcrição nos pré-adipócitos e contribui para formação do TA branco (Ribeiro, et al. 2015). No segundo trimestre ocorre a fase de maturação do TA seguida da fase de acumulação, que ocorre no terceiro trimestre. É neste último período que 90% da gordura corporal fetal é depositada (Happarty, 2002). As concentrações de leptina materna atingem o seu pico por volta das 28 semanas e permanecem estáveis até ao parto. Diminuem drasticamente para os níveis pré-gravidez nas primeiras 24 horas pós-parto (Masuzaki, et al. 1997; Fonseca e Santos, 2014; Małgorzata, et al. 2019).

1.3 Adiponectina

A adiponectina é um produto exclusivo dos adipócitos e tem um papel importante na regulação da sensibilidade à insulina e no metabolismo lipídico (aumenta a oxidação de ácidos gordos) (Mantzoros, et al. 2009). A adiponectina apresenta uma multiplicidade de funções benéficas, sendo a única adipocina com efeito anti-inflamatório, antidiabético e antiaterogénico (Kershaw e Flier, 2004). Os principais órgãos-alvo da adiponectina são o fígado e o músculo esquelético, onde esta atua para diminuir a produção de glicose e aumentar a sensibilidade à insulina e o gasto energético (Sirico, et al. 2018).

Contrariamente a outras adipocinas, a adiponectina apresenta níveis séricos reduzidos em indivíduos obesos e em estados de resistência insulínica, como doença hepática não-alcoólica, aterosclerose e DM tipo 2 (Mantzoros, et al. 2009). De facto, os níveis de adiponectina são inversamente proporcionais à resistência à insulina (Arita, et al. 1999). Spranger e colaboradores demonstraram que os níveis plasmáticos de adiponectina foram significativamente menores em indivíduos que posteriormente desenvolveram DM tipo 2, comparados com controlos (Spranger, et al. 2003). Segundo vários autores, a redução da

adiponectina é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DM tipo 2 em indivíduos aparentemente saudáveis (Kershaw e Flier, 2004; Filho e Aarestrup, 2009).

Tal como se verifica na leptina, existem outros fatores que interferem nos níveis de adiponectina. As mulheres apresentam concentrações sanguíneas de adiponectina 40% superiores aos homens, embora a percentagem de gordura nas mulheres seja superior à observada nos homens (Boyne, et al. 2010). A produção de adiponectina pode ser influenciada por fatores independentes da distribuição da gordura corporal (Boyne, et al. 2010; Bidulescu, et al. 2013), sendo um dos mecanismos apontados para estas diferenças a ação inibitória de andrógenos sobre a produção de adiponectina (Nishizawa, et al. 2002).

Relativamente à influência do exercício físico nas concentrações de adiponectina, Yanai e Yoshida (2019), estudaram os efeitos do exercício aeróbio de intensidade moderada nas concentrações de adiponectina em indivíduos com dislipidemia, mas sem diagnóstico de síndrome metabólica e verificaram um aumento dos níveis séricos de adiponectina. Sirico et al. 2017, comprovaram que em crianças com obesidade, a prática de exercício físico, sem alterações concomitantes na alimentação ou outras alterações no estilo de vida, resulta no aumento das concentrações séricas de adiponectina, explicada pela redução da inflamação sistémica.

Quanto à influência da idade, há uma associação positiva da adiponectinemia com a idade. O envelhecimento está associado a redistribuição de gordura, que se caracteriza pela perda de gordura subcutânea periférica e acúmulo de gordura visceral. Envelhecer altera a função, proliferação, tamanho e número de células adiposas, o que leva a alterações na secreção, síntese e função das adipocinas (Gulcelik, et al. 2013). O aumento dos níveis de adiponectina em indivíduos mais velhos ocorre por diminuição da gordura corporal e em resposta ao aumento do processo inflamatório (Boyne, et al. 2010).

1.3.1 Adiponectina na gestação

Para atender às necessidades energéticas fetais durante a gravidez, é desencadeada a adipogénese numa fase inicial, seguida por um aumento da atividade lipolítica. Estas mudanças são facilitadas pela diminuição da sensibilidade à insulina, inicialmente a nível periférico e de seguida a nível hepático, numa fase final da gestação (Catalano, et al. 2006). Sendo a glicose a principal fonte de energia do feto, ocorre diminuição da utilização da mesma pelos tecidos periféricos maternos e aumento da disponibilidade para o feto/placenta, fornecida

continuamente pela circulação materna (Kotani, et al. 2004; Catalano, et al. 2006; Pyrzak, et al. 2010). A adiponectina tem um papel preponderante na regulação de metabolismo da glicose, ao invés do que acontece na regulação do metabolismo lipídico, resultado das adaptações metabólicas dos tecidos maternos durante a gravidez (Catalano, et al. 2006; Filho e Aarestrup, 2009).

Uma gestação normal representa um estado de hipoadiponectinemia, uma vez que os níveis de adiponectina circulantes estão diminuídos no primeiro e segundo trimestres da gestação, voltando aos níveis pré-gravidez no período pós-parto (Catalano, et al. 2006; Filho e Aarestrup, 2009). Mazaki-Tovi (2007) sugere que os níveis plasmáticos normais desta hormona, no primeiro trimestre, não diferem significativamente dos valores encontrados em mulheres não grávidas. A análise dos valores encontrados no sangue do cordão umbilical, permite concluir a existência de um aumento dos níveis desta hormona ao longo do terceiro trimestre de gravidez, coincidindo com a acumulação de TA pelo feto (Kotani, et al. 2004). Este aumento dos níveis de adiponectina acompanhando o ganho de gordura corporal é o oposto do que se verifica nos adultos (numa relação 2 a 3 vezes superior), indicando que o feedback negativo do aumento do TA na secreção de adiponectina está ausente no feto (Kotani, et al. 2004; Briana, et al. 2010). No período pós-natal imediato, os níveis de adiponectina associam-se positivamente com o peso ao nascimento e com os níveis de leptina no sangue do cordão umbilical (Tsai, et al. 2004). A elevada produção de adiponectina pela placenta sugere que esta adipocina representa um papel crucial na regulação do crescimento fetal através da modulação do transporte de nutrientes pela placenta e por aumentar o efeito promotor de crescimento da insulina através a sua ação sensibilizante sobre a mesma (Briana e Malamitsi-Puchner, 2009; Aye, et al, 2013; Fonseca e Santos, 2014).

1.4 Determinantes dos níveis de leptina e adiponectina na gravidez

1.4.1 Determinantes pré-gestação

O crescimento do feto ao longo da gestação está dependente da transferência de nutrientes provenientes da mãe (Ribeiro, et al. 2015). Alguns fatores maternos pré-gestação são responsáveis pela transferência de nutrientes adequada ou insuficiente. As condições socioeconómicas maternas, a idade da mãe e o consumo de tabaco influenciam diretamente a nutrição da mãe, antes e durante a gestação, afetando assim a quantidade e a qualidade dos nutrientes fornecidos ao feto (Kelesidis, et al. 2006; Pinto, 2010; Ribeiro, et al. 2015). O

rendimento e a educação materna podem estar associados a vulnerabilidade social da grávida e ter repercussões no seu estado nutricional e no crescimento fetal. Mães com menor rendimento e menor escolaridade apresentam também menor literacia em saúde, o que poderá influenciar as suas escolhas alimentares. Estas escolhas traduzem-se, em termos nutricionais, numa maior ingestão energética proveniente principalmente de produtos de origem animal e produtos processados com um menor valor nutricional (Matijasevich, et al. 2012). A condição socioeconómica materna influencia o crescimento do feto ao longo da gestação, determinando assim o peso ao nascimento. Tu e colaboradores (2019) demonstraram que grávidas com menor escolaridade e menor rendimento apresentaram uma maior probabilidade de terem recém-nascidos (RN) com baixo peso, dado o fornecimento limitado de nutrientes durante a gestação, fraca literacia em saúde e comportamentos não saudáveis. Perante um fornecimento insuficiente de nutrientes, observa-se um atraso no crescimento fetal e a diminuição da sensibilidade à insulina com o objetivo de melhorar as suas condições de sobrevivência (Ribeiro, et al. 2015). O comprometimento do crescimento intrauterino provoca uma perturbação nas funções metabólica e endócrina que interfere com o perfil de secreção das adipocinas (Henson, et al. 2006). Este facto compromete a maturação e acumulação do TA, já que estes se desenvolvem em paralelo (Körner, et al. 2005).

O consumo de tabaco pela mãe pode levar a um estado de privação energética por interferir no seu apetite. Além disso, fumar gera no útero um ambiente de hipóxia, levando a que o feto reduza seu metabolismo e se adapte ao ambiente de privação nutricional, comprometendo o crescimento intrauterino (McDonald, et al. 2006; Fonseca, et al. 2018). Mantzoros et al, (2009) referem que o consumo de tabaco durante a gestação está associado a diminuição nos níveis de leptina no cordão umbilical de RNs de termo e pré-termo. A redução das concentrações de leptina ocorre por diminuição das reservas energéticas fetais, resultante da interferência de substâncias presentes no fumo do tabaco (Simon, et al. 2008). A restrição do crescimento intrauterino, provocada pelo consumo de tabaco, pode ser decisiva para o crescimento pós-natal. A ocorrência de *catch-up growth* leva a um maior ganho de peso na infância, aumentando o risco de desenvolvimento de obesidade na infância e na idade adulta (Brisbois, et al. 2012; Fonseca, et al. 2018).

Para além destes, existem outros fatores que influenciam diretamente os níveis de leptina e adiponectina. O IMC materno pré-gravidez é um determinante dos níveis de adipocinas ao longo da gestação (Henson, et al. 2006). Embora a gravidez seja uma fase na qual ocorre hiperleptinemia, as alterações dos níveis de leptina diferem de acordo com o IMC pré-gravidez. Segundo Henson et al. (2006) e Misra e Trudeau (2011), mulheres com excesso de peso ou

obesidade pré-gravidez apresentam maiores concentrações desta hormona durante a gestação, sugerindo que esta pode ser indicadora de stress fetal, resposta inflamatória e disfunção da placenta (Lepercq, et al. 2003; Lecke, 2011; Makarova, et al. 2013). No entanto, o aumento destes níveis ao longo da gestação é significativamente menor do que em mulheres com IMC pré-gestacional normal (Henson, et al. 2006; Misra e Trudeau, 2011). Karakosta et al. 2013 referem que um elevado IMC pré-gravidez aumenta o risco de dar à luz um recém-nascido hiperleptinémico. Segundo Kelly et al (2020), grávidas com IMC pré-gestação obeso apresentam níveis de adiponectina mais baixos comparativamente a grávidas eutróficas.

1.4.2 Determinantes da gestação

O excesso de peso ou obesidade pré-gestacional materno está associado a maior risco de desenvolvimento de desfechos adversos na gestação como DG, HTA, pré-eclâmpsia/eclâmpsia (Lepercq, et al. 1998; Anim-Nyame, et al. 2000).

A DG é uma das principais complicações na gestação e define-se como um subtipo de hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, afetando cerca de 4 a 7% das grávidas (Correia, et al. 2015). Grávidas obesas tem um maior risco de desenvolver DG comparativamente a grávidas normoponderais (Perez, et al. 2020). O aumento das concentrações de leptina e a redução das concentrações de adiponectina na circulação materna, numa fase inicial da gestação, são considerados fatores preditivos do diagnóstico de DG, independentemente do IMC pré-gravidez e permitem prever o desenvolvimento desta patologia meses antes do seu diagnóstico (Atègbo, et al. 2006; Catalano, et al. 2006; Perez, et al. 2018; Xiao, et al, 2020). Na presença desta condição, há um aumento da expressão da leptina placentar e os níveis de adiponectina encontram-se mais reduzidos do que o esperado numa gestação normal (Atègbo, et al. 2006; Pyrzak, et al. 2010; Gutaj, et al. 2020). Isto deve-se a modificações na metilação dos genes da leptina e adiponectina e esta alteração funcional ao nível da placenta tem efeitos prolongados na regulação do metabolismo energético, aumentando o risco de desenvolver doenças metabólicas (Ruchat, et al. 2013). Os níveis de leptina no cordão umbilical ao nascimento parecem estar dependentes da influência da glicose materna (Gutaj, et al. 2020). Silva e os seus colaboradores referem que na presença de diabetes gestacional, os níveis de leptina no cordão umbilical se encontram elevados (Silva, et al. 2008). Também Shekawat et al. (1998) observaram concentrações de leptina mais elevadas no cordão umbilical de filhos de mães diabéticas. Gutj et al. (2020) referem que a insulina induz um aumento da expressão da leptina nas células dos trofoblastos, uma vez que ambas as hormonas partilham várias vias de

sinalização. Este fator parece explicar a predisposição para o desenvolvimento de obesidade em RNs de gravidezes com diagnóstico de DG. Contudo, esta explicação ainda não foi suficientemente explorada (Gutaj, et al. 2020).

Relativamente à adiponectina, os seus níveis estão diminuídos em grávidas com DG, independentemente do seu peso, IMC ou resistência à insulina (Gutaj, et al. 2020). Cortelazzi e colaboradores (2007) observaram níveis diminuídos desta hormona na circulação de RNs de grávidas com DG, comparativamente a grupos de controlo com a mesma IG, independentemente do peso ao nascimento.

Para além da DG, outras complicações podem ocorrer na presença de um IMC pré-gravidez compatível com obesidade, tais como excessivo ganho de peso na gestação ou mau controlo glicémico. São exemplo destas complicações a HTA gestacional e a pré-eclâmpsia/eclâmpsia (Perez, et al. 2020). A hipertensão gestacional é uma das intercorrências clínicas mais frequentes na gravidez que pode condicionar a evolução normal da mesma, acarretando riscos para a saúde da mãe e do feto. O seu diagnóstico é feito quando a grávida apresenta valores de pressão arterial sistólica e diastólica iguais ou superiores a 140 e 90mmHg, respetivamente (WHO, 2011). A prevalência de HTA induzida pela gravidez é de 4,2% em mulheres com peso normal e de 9,1% em mulheres obesas (Mehta, 2008).

A pré-eclâmpsia ocorre quando a pressão arterial diastólica é superior a 90 mmHg, de forma persistente e ocorre proteinúria significativa ($>0,3$ g/24 h) (WHO, 2011) e afeta cerca de 5 a 8% das gestações e o seu risco duplica a cada aumento de 5 a 7 kg/m² do IMC pré-gestacional (Gadelha, et al. 2010; Adu-Gyamfi, et al. 2019). A eclâmpsia ocorre na presença de convulsões generalizadas acompanhadas por critérios de pré-eclâmpsia (WHO, 2011).

Alguns autores verificaram níveis de leptina três vezes superiores em mulheres com este tipo de diagnósticos quando comparadas com grávidas saudáveis (Perez, et al. 2018; Plowden, et al. 2020). As concentrações elevadas de leptina em grávidas com HTA gestacional e pré-eclâmpsia sugerem que a leptina tem um papel importante no desenvolvimento destas patologias. Estes níveis aumentados na presença da HTA gestacional e pré-eclâmpsia podem ser o resultado do stress a que a placenta é sujeita para elevar a transferência de nutrientes para o feto (Poniedzialek-Czajkowska, 2019). Magalhães et al. (2020) referem um aumento das concentrações de leptina do sangue do cordão umbilical numa coorte de recém-nascidos prematuros expostos a hipertensão gestacional materna. Ødegård et al. (2002) demonstraram que os níveis de leptina plasmática do cordão umbilical ao nascimento se encontram mais elevados em recém-nascidos filhos de mulheres com pré-eclâmpsia, comparativamente aos controlos.

Durante a gravidez, a adiponectina protege o organismo contra hipertensão, disfunção endotelial, inflamação e proteinúria. Como tal, a desregulação dos seus níveis pode desencadear alterações ao nível da placenta e a pré-eclâmpsia (Adu-Gyamfi, et al. 2019). Alguns estudos (Ramsay, et al, 2003; Adu-Gyamfi, et al. 2019) observaram concentrações aumentadas de adiponectina em grávidas com diagnóstico de pré-eclâmpsia, comparativamente a grupos controlo, sugerindo que este aumento possa estar relacionado com uma maior secreção por parte dos adipócitos. No entanto, este aumento das concentrações de adiponectina perante o diagnóstico de pré-eclâmpsia apenas se verificou em mulheres normoponderais. Em mulheres com excesso de peso ou obesidade, as concentrações de adiponectina diminuíram com este diagnóstico (Adu-Gyamfi, et al. 2019). Esta divergência pode ser explicada pelos níveis elevados de adiponectina observados em grávidas normoponderais e com pré-eclâmpsia serem explicados por mecanismos fisiológicos que atuam para retificar a patologia. Por outro lado, os níveis diminuídos de adiponectina em mulheres com excesso de peso e obesidade com pré-eclâmpsia podem dever-se ao aumento da resistência à adiponectina e resistência à insulina comum em indivíduos com excesso de peso e obesidade (Ouyang, et al. 2007; Herse e Hendler, 2005; Mazaki-Tovi, et al. 2009; Adu-Gyamfi, et al. 2019). Magalhães et al. (2020) referem um aumento das concentrações de adiponectina no cordão umbilical de recém-nascidos prematuros expostos a hipertensão gestacional materna. Também Ogland e os seus colaboradores relataram que os níveis de adiponectina no cordão umbilical de recém-nascidos prematuros foram mais elevados em gestações com pré-eclâmpsia comparativamente a gestações sem este diagnóstico (Ogland, et al. 2010).

O ganho de peso durante a gestação é um dos indicadores mais utilizados durante o período pré-natal e permite observar a evolução do estado nutricional na gestação (WHO, 1991). Este ganho de peso é determinado por fatores fisiológicos, psicológicos, comportamentais, sociais e ambientais e as recomendações de ganho de peso durante a gestação diferem de acordo com o IMC pré-gestacional. Como tal, o efeito do ganho de peso durante a gestação no desfecho obstétrico depende do IMC pré-gestacional materno (Crane, et al. 2009). De acordo com as recomendações do *American Institute of Medicine*, este ganho de peso associado ao IMC pré-gravidez pode ser diferenciado em adequado, excessivo ou insuficiente. As recomendações para o ganho de peso durante a gestação indicam que mulheres com excesso de peso e obesidade devem ganhar menos peso na gestação comparativamente a mulheres com peso normal, nomeadamente, 11,5 a 16 kg em mulheres normoponderais, 7 a 11,5 kg em mulheres com excesso de peso e 5 a 9 kg em mulheres com obesidade (IOM, 2009). No entanto, verifica-se frequentemente um ganho de peso excessivo em mulheres pré-obesas e obesas. Mais

de 2/3 das grávidas excedem as recomendações e o risco de sequelas obstétricas nessas gestações é, como tal, superior. Como referido anteriormente, a evolução da leptina na gravidez difere de acordo com o IMC materno pré-gravidez e mulheres com excesso de peso ou obesidade apresentam maiores concentrações desta hormona durante a gestação (Goldstein, et al. 2017; Patro-Małyza, et al. 2019). Foi observado que níveis de leptina no cordão umbilical, medidos imediatamente após o nascimento, eram significativamente superiores em mães com excessivo ganho de peso durante a gestação quando comparadas com mães com ganho de peso segundo as recomendações do *IOM* (Patro-Małyza, et al. 2019; Logan, et al. 2017). No entanto, não foi observada de associação entre o ganho de peso e os níveis de adiponectina (Logan, et al. 2017).

1.4.3 Determinantes durante o parto

Relativamente ao tipo de parto, alguns autores defendem a existência de uma associação entre o elevado ganho de peso durante a gestação e o parto por cesariana, assim como uma associação positiva entre o IMC pré-gravidez e o risco de parto cirúrgico. Esta associação é justificada pela elevada prevalência de HTA e DG e pela incompatibilidade feto-pélvica (Gonçalves, et al. 2012). No entanto, poucos são os estudos que investigaram a associação entre o tipo de parto e os níveis de adipocinas no sangue do cordão umbilical (Aghoozi, et al. 2018).

No parto vaginal, o embrião é exposto a níveis de cortisol e dado o stress a que o feto é exposto, o aumento dos níveis de leptina ocorre em simultâneo aos níveis de cortisol. Esta parece ser a principal diferença entre os tipos de parto, que implica diferentes níveis de leptina e que reflete níveis significativamente reduzidos desta adipocina no parto por cesariana (Aghoozi, et al. 2018). Também Hajji Mirzaei et al. (2015) verificaram que os níveis de leptina sérica no parto normal eram duas vezes superiores à quantidade da leptina sérica no parto por cesariana. Estes níveis baixos de leptina no parto cirúrgico podem acarretar um risco acrescido de doenças cardiovasculares e obesidade para a grávida e para o recém-nascido (Hajji Mirzaei, et al. 2015; Aghoozi, et al. 2018). Em relação à associação entre o tipo de parto e as concentrações de adiponectina, os resultados não foram consistentes entre os poucos estudos que estudaram esta associação. Hermansson et al. (2014) verificaram uma associação entre parto por cesariana e menores concentrações de adiponectina. Já, Logan et al. (2016) não observaram associação entre o tipo de parto e as concentrações desta adipocina.

Um outro evento que poderá ter impacto nos níveis de adipocinas está relacionado com a idade gestacional (IG) na altura do parto. Quando o nascimento ocorre antes das 37 semanas

de gestação, a criança é classificada como pré-termo; de termo, quando o parto ocorre entre as 37 e as 41 semanas; e pós-termo, quando o parto ocorre com IG igual ou superior a 42 semanas (Fenton e Kim, 2013). De acordo com o perfil de evolução da leptina e adiponectina na gestação já referido anteriormente, há um aumento dos níveis de leptina ao longo dos trimestres, e diminuição da adiponectina nos dois primeiros trimestres com posterior aumento no terceiro trimestre. Como tal, no final da gestação verifica-se uma correlação positiva entre a adiponectina e as concentrações de leptina no cordão umbilical (Tsai, et al. 2014). Os níveis de leptina acompanham o ganho do TA e aumentam gradualmente ao longo da IG (Masuzaki, et al. 1997; Fonseca e Santos, 2014; Stefaniak, et al. 2019). O parto prematuro está associado a níveis de leptina mais baixos, uma vez que o feto é privado do suprimento materno e placentário de leptina necessário (Steinbrekera, et al. 2019). Em relação à adiponectina, os elevados níveis de adiponectina no terceiro trimestre parecem ser essenciais para o crescimento do feto (Tsai, et al. 2004; Fonseca e Santos, 2014). Alguns estudos verificaram uma correlação positiva entre as concentrações de adiponectina e o peso ao nascimento e a IG em RNs pré-termo e de termo, o que parece estar relacionado com o aumento da sensibilidade da insulina induzida pela adiponectina (Tsai, et al. 2004; Inami, et al. 2007; Mantzoros, et al. 2009; Fonseca e Santos, 2014; Terrazan, et al. 2014; Briana, et al. 2010). Terrazan et al. (2014) concluíram que as concentrações de adiponectina no sangue do cordão umbilical são mais baixas em RNs muito pré-termo comparativamente a RNs de termo, e que o nascimento prematuro é um forte preditor de baixos níveis de adiponectina no sangue do cordão umbilical dos RNs, independentemente do peso ao nascimento. Portanto, quanto maior a IG ao nascimento maior será a concentração de leptina e adiponectina (Henson, et al. 2000).

O peso ao nascimento é o principal indicador do crescimento fetal e permite compreender a evolução do feto durante a gestação (Fonseca e Santos, 2014). Para além disso é também identificado como preditor no desenvolvimento de doenças crónicas não transmissíveis em adolescentes e adultos. Os seus extremos estão associados a maiores taxas de morbilidade neonatal e pós-natal com repercussões na infância e na vida adulta (Tenório, et al. 2019). O peso ao nascimento, independentemente da IG, pode ser diferenciado em baixo peso ao nascer, quando este é inferior a 2500g; normoponderal quando se encontra entre os 2500 e os 3999g; e macrossómico, quando o peso é igual ou superior a 4000g. A macrossomia fetal é a complicação mais frequente em RNs de grávidas obesas (Madi, et al. 2006). O peso ao nascimento pode ainda ser classificado de acordo com a IG. Como tal, a partir das curvas de crescimento intrauterino é possível classificar o RN de acordo com o seu peso ao nascer (Tenório, et al. 2019). De acordo com as curvas de Fenton e Kim de 2013, o RN pode ser

caracterizado como pequeno para a IG (PIG) que inclui RNs com um peso abaixo do percentil 10; adequado para a IG (AIG), peso compreendido entre os percentis 10 e 90; e grande para a IG (GIG), RNs acima do percentil 90. O IMC materno pré-gravidez e o ganho de peso durante a gestação, são dois fatores determinantes para o peso do RN no momento do nascimento. Ter um baixo IMC pré-gravidez e um elevado IMC pré-gravidez, aumenta o risco do RN ser PIG e GIG, respetivamente (Nohr, et al. 2008). O mesmo se verifica com o ganho de peso durante a gestação. O aumento do ganho de peso durante a gestação diminui o risco de ter um RN PIG, mas aumenta o risco de ter um RN GIG (IOM, 2009).

De acordo com o acima descrito, os níveis de leptina promovem e acompanham o crescimento fetal. Como tal, níveis elevados de leptina no sangue do cordão umbilical estão associados a elevado peso ao nascimento, enquanto níveis baixos estão associados a baixo peso ao nascer (Mantzoros et al, 2006; Fonseca e Santos, 2014). RNs classificados como GIG apresentaram níveis de leptina três vezes superiores a RNs adequados à IG e 12 vezes superiores quando comparado com RNs PIG (Henson, et al. 2000). Tal como referido anteriormente, alguns estudos concluíram que as concentrações de adiponectina associam-se positivamente com o peso ao nascimento em RNs pré-termo e de termo (Mantzoros, et al. 2009; Fonseca e Santos, 2014; Terrazan, et al. 2014). Contrariamente ao que se verifica em adultos, níveis elevados de adiponectina em RNs estão associados a elevada percentagem de gordura (Tsai, et al. 2004). Kamoda et al. (2004) verificaram que as concentrações de adiponectina no primeiro dia de vida eram significativamente mais elevadas em RNs AIG do que em RNs PIG de termo.

Outro fator que parece influenciar os níveis plasmáticos de leptina e adiponectina é o sexo. Segundo a literatura, existem resultados discrepantes relativamente à influência do sexo no perfil de secreção da leptina. Alguns autores defendem que as diferenças baseadas no sexo não são atribuíveis a quaisquer diferenças relacionadas com o crescimento, mas a diferenças na regulação do TA na produção de leptina (Daniele, et al. 2003; Yang, et al. 2020). Para outros autores, o dimorfismo sexual é provavelmente o resultado da distribuição de TA pelo organismo, que difere entre indivíduos do sexo masculino e feminino, resultando em níveis de leptina superiores no sexo feminino. Contudo, alguns estudos também demonstraram a inexistência de diferenças entre sexos (Ong, et al. 1999, Martos-Moreno, et al. 2009). Relativamente à adiponectina, a sua expressão também difere em ambos os sexos, sendo que os indivíduos do sexo masculino apresentam níveis mais reduzidos desta hormona do que indivíduos do sexo feminino (Daniele, et al. 2003; Yang, et al. 2020).

1.5 O papel das adipocinas na adiposidade infantil

A leptina e a adiponectina influenciam diretamente os processos metabólicos e endócrinos, e a alteração das suas concentrações ao nascimento tem vindo a ser associada não só a obesidade, mas também ao aparecimento de síndrome metabólica em crianças e adolescentes (Korner, et al. 2007).

Segundo Bagias e os seus colaboradores, os estudos publicados que avaliam a associação entre as adipocinas do cordão umbilical e adiposidade na primeira infância são escassos. Dos estudos apresentados por Bagias et al., apenas três estudos longitudinais de tamanho moderado avaliaram esta associação (Mantzoros, et al. 2009; Boeke, et al. 2014; Karakosta, et al. 2016). Contudo, devido às diferentes características entre grupos avaliados (nomeadamente etnia) e diferentes métodos de avaliação da composição corporal, torna-se desafiante obter conclusões consistentes (Bagias, et al. 2021).

No que diz respeito à leptina, nem todos os estudos apresentam resultados consistentes quanto à associação com a adiposidade na primeira infância. Schneider et al. (2017) não verificaram associação estatisticamente significativa entre a leptina medida no sangue do cordão umbilical e a adiposidade na primeira infância. Outros autores verificaram uma associação inversa entre a leptina do cordão umbilical e a adiposidade aos 3 anos de idade (Mantzoros, et al. 2009; Boeke, et al. 2013; Brunner, et al. 2014; Karakosta, et al. 2016; Meyer, et al. 2018).

Mantzoros et al. (2009) concluíram que a leptina no cordão umbilical foi capaz de prever o ganho de peso nos primeiros 6 meses de vida, uma vez que níveis mais baixos no sangue do cordão foram acompanhados por um ganho de peso mais pronunciado no primeiro semestre de vida. Níveis baixos de leptina no sangue do cordão umbilical resultaram num aumento de peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida e contribuíram para um aumento das concentrações de leptina aos 3 anos de idade, acompanhado por obesidade nesta idade.

Vários autores (Ong, et al.1999; Mantzoros, et al. 2009; Parker, et al. 2011; Karakosta, et al. 2016) concluíram que concentrações elevadas de leptina no sangue do cordão umbilical têm um menor impacto no IMC até 1 ano de idade. Karakosta et al. 2016 demonstraram que níveis elevados de leptina no sangue do cordão umbilical se associaram a trajetórias de crescimento mais baixas dos 6 meses até à primeira infância. Parece que crianças que nascem com concentrações elevadas de leptina no cordão umbilical desenvolvem um comportamento compensatório impulsionado pelo efeito anorexigénico da leptina no início de vida, e parece durar até aos 3 anos de idade (Bagias, et al. 2021). Com o avanço da idade, ocorre resistência à

leptina resultando em hiperfagia e aumento da adiposidade. Boeke et al. (2014) também destacaram que a leptina sérica aos 3 anos de idade prediz positivamente a adiposidade aos 7 anos de idade, resultados consistentes com a resistência à leptina.

Quanto aos estudos publicados que avaliam a associação entre as adipocinas do cordão umbilical e adiposidade numa fase mais tardia na infância, foram encontrados apenas dois estudos desta natureza. Simpson e colaboradores (2017) concluíram que os níveis de leptina no cordão umbilical tinham uma fraca relação com medidas de adiposidade numa fase mais avançada da infância e adolescência, e que os seus níveis não se associaram com o risco de obesidade. De acordo com as conclusões de Li, et al. 2018, um estudo que incluiu um seguimento de crianças em três momentos ao longo da infância, a associação entre a concentração de leptina e a idade da criança sugere que os efeitos da programação que ocorrem *in utero* diminuem com o tempo, podendo ser o resultado da maturação do sistema de regulação do apetite impulsionado pela adipocina, ou talvez devido a potenciais confundidores, como comportamentos maternos e infantis compartilhados. Li e os seus colaboradores referem ainda que o acompanhamento longitudinal da criança e da mãe, ajuda a compreender melhor o impacto destas associações na saúde a longo prazo (Li, et al. 2018).

Em estudos realizados em crianças mais velhas e adolescentes com excesso de peso ou obesidade, referem que os níveis elevados de leptina durante a infância permitiram prever um maior ganho de peso e gordura nos anos subsequentes (Johnson, et al. 2001; Savoye, et al. 2002; Fleisch, et al. 2007; Boeke, et al. 2014). Nas crianças obesas existe uma falha na resposta de saciedade, provocada pelo aumento de leptina endógena. Esta condição de resistência à leptina está associada à resistência à insulina e por sua vez ao desenvolvimento de síndrome metabólica (Bussler, et al. 2017; Ghadge, et al. 2019).

Relativamente à adiponectina, a associação dos seus níveis no cordão umbilical com a adiposidade na infância permanece pouca esclarecida. O tamanho amostral dos estudos, os métodos de medição e análise podem contribuir para a inconsistência dos resultados (Baigas, et al. 2021). Mantzoros e colaboradores (2009) não verificaram associação dos níveis de adiponectina com adiposidade aos 6 meses de idade, mas positivamente associados com adiposidade central aos 3 anos. Meyer, et al. (2017) também verificaram associação positiva aos 3 anos, mas não aos 5 anos. Por outro lado, Ashley-Martin et al. (2020) verificaram que os níveis de adiponectina no cordão umbilical se associavam inversamente com o *z-score* do IMC em rapazes, mas não em rapariga, com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos. Também concluíram que os níveis de adiponectina aumentavam o risco de excesso de peso e obesidade em 30%, em rapazes (Ashley-Martin, et al. 2020). Níveis baixos de adiponectina no sangue do

cordão umbilical foram associados a baixo peso ao nascimento, mas com um maior aumento de peso nos primeiros 6 meses de vida e adiposidade em crianças aos 3 anos, tal como se verifica perante níveis baixos de leptina no cordão (Uwaezuoke, et al. 2017). Com o avançar da idade e com as respetivas mudanças na distribuição de gordura, esta correlação passa a ser negativa. Ou seja, com o aumento da gordura corporal os níveis de adiponectina diminuem progressivamente (Ashley-Martin, et al. 2020). Simpson et al. (2017) estudaram a associação entre os níveis de adiponectina no cordão umbilical e a adiposidade aos 9 e 17 anos de idade. Os resultados não demonstraram associação com a adiposidade aos 9, mas uma associação positiva aos 17 anos.

Huang et al. (2004) demonstraram a existência de uma relação entre os níveis plasmáticos de adiponectina e alguns parâmetros antropométricos, bem como fatores de risco cardiovascular, num grupo de crianças e adolescentes não diabéticos (com idades compreendidas entre os 10 e os 19 anos) e verificam uma relação inversamente proporcional entre a adiponectina plasmática e o IMC, percentagem de massa gorda, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, resistência à insulina, insulina plasmática, triglicéridos e nível de ácido úrico, mas positivamente relacionada com a lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL) quando ajustado para idade e sexo (Pyrzak, et al. 2010).

Concluindo, e tendo em conta o aumento da prevalência de obesidade na infância, é crucial o estudo da sequência de eventos que levam ao desenvolvimento desta patologia (Sirico, et al. 2018). A análise das concentrações de leptina e adiponectina no sangue do cordão umbilical ao nascimento podem acrescentar ao estudo e permitir a compreensão do desenvolvimento desta etiologia, principalmente nos primeiros anos de vida (Mantzoros, et al. 2009). Dado o papel das adipocinas nos processos inflamatórios e na fisiopatologia cardiovascular, o seu controlo é uma abordagem racional para prevenir doenças cardiometabólicas na idade adulta (Sirico, et al. 2018).

2. Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é avaliar a associação dos níveis plasmáticos de adipocinas, nomeadamente leptina e adiponectina, no sangue do cordão umbilical com a adiposidade ao longo da infância, compreendendo o efeito nesta associação de variáveis maternas e das crianças, utilizando uma coorte de nascimento portuguesa de base populacional, o estudo Geração XXI.

Objetivos específicos

1. Identificar os determinantes sociodemográficos maternos, da gestação e ao nascimento, das concentrações plasmáticas de adipocinas no sangue do cordão umbilical, de crianças pertencentes à coorte Geração XXI.
2. Avaliar a associação entre os níveis de plasmáticos no sangue do cordão umbilical de adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade em crianças de 4, 7 e 10 anos de idade, estratificando por sexo.

3. Materiais e Métodos

Neste estudo foram utilizados dados da coorte Geração XXI, uma coorte de nascimento portuguesa recrutada no Porto, entre 2005 e 2006 (Alves, et al. 2012; Larsen, et al. 2013). Este projeto foi desenvolvido pelo Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e pelo Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto.

A coorte Geração XXI foi aprovada pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/Hospital de São João e pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (Processo nº 3869/2011 com a autorização nº 5833/2011). Todas as fases do estudo obedeceram aos Princípios Éticos da Investigação Médica em Seres Humanos da Declaração de Helsínquia e foram obtidos consentimentos informados por parte dos progenitores ou representantes legais das crianças participantes em todas as avaliações da coorte.

O objetivo geral da Geração XXI é avaliar e acompanhar 8495 mães e 8647 RN em cinco hospitais públicos da área metropolitana do Porto e identificar características da gravidez e da infância relacionadas com o desenvolvimento e estado de saúde nas fases subsequentes da vida, identificando fatores modificáveis de saúde durante a infância, adolescência e idade adulta, e assim permitir a obtenção de ganhos em saúde. Esta coorte foi estabelecida ao nascimento, tendo sido novamente avaliada aos 4, 7 e 10 anos de idade (Pinto, 2010; Freitas, et al. 2019; Soares, et al. 2020).

3.1 Participantes

Dos 8647 RNs incluídos neste projeto, 7459 indivíduos foram avaliados aos 4 anos, 6889 aos 7 anos e 6397 aos 10 anos de idade.

Neste estudo, foram excluídos os indivíduos que não tinham informação antropométrica em nenhum dos momentos de seguimento (n=1797). Foram também excluídos RNs sem avaliação de adiponectina e leptina no sangue do cordão umbilical (n=5952). Assim, foram incluídos neste estudo um total 898 indivíduos, 895 com avaliação antropométrica aos 4 anos, 811 aos 7 anos e 750 aos 10 anos de idade. As características dos participantes incluídos e excluídos nesta análise são apresentadas na tabela 8.1. Comparativamente aos participantes excluídos, os participantes incluídos tinham mães mais frequentemente com ensino secundário e superior e uma maior proporção de mães com idades compreendidas entre os 30 e 34 anos

(no parto). A proporção de mães primíparas foi superior nos participantes excluídos. Relativamente ao rendimento médio familiar, os incluídos apresentaram uma maior proporção de rendimento entre os 1000 e os 2500€. O ganho de peso durante a gestação acima do recomendado aconteceu em maior proporção nos indivíduos incluídos. Os incluídos tinham uma menor proporção de mães que desenvolveram DG e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, assim como mães fumadoras no terceiro trimestre. Por outro lado, o consumo de álcool antes da gravidez e durante o primeiro trimestre foi mais frequente nos incluídos. Os incluídos tiveram uma maior proporção de parto vaginal e de partos de termo.

3.2 Recolha de dados

Os dados relativos às características maternas foram recolhidos por entrevista presencial, nas primeiras 72h após o parto, durante o internamento hospitalar, por entrevistadores treinados. As subsequentes avaliações de seguimento foram realizadas por entrevista presencial com recurso a questionários estruturados relativos à saúde materna e da criança em estudo. Foram recolhidos dados relativos ao historial clínico materno, fatores socioeconómicos e demográficos, questões psicossociais e de estilo de vida. Foram também realizados exames físicos que incluíram avaliação antropométrica das mães e das crianças.

Foram recolhidas informações sobre a idade, anos de escolaridade completos, o rendimento e a profissão materna (categorizada segundo a classificação nacional de profissões) na altura do parto. O peso pré-gravidez foi questionado à mãe e a altura materna foi medida pelos entrevistadores ou, quando essa medição não foi possível, extraída do documento de identificação civil, sendo posteriormente calculado o IMC (kg/m^2) pré-gravidez.

O ganho de peso durante a gestação foi calculado através da diferença entre o peso final antes do parto, reportado pelas mães, e o peso pré-gravidez. Foi ainda perguntado às mães sobre o consumo de tabaco e a ingestão de bebidas alcoólicas antes e durante a gravidez. Dados relativos à gestação como diagnóstico de HTA, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, tipo de parto e paridade foram recolhidos através dos registos clínicos.

Em relação à informação sobre o RN como o peso e comprimento ao nascimento, a idade gestacional (IG) e o sexo da criança foram também recolhidos dos registos clínicos. Ao nascimento, foi recolhida uma amostra de sangue do cordão umbilical na qual foram avaliados os níveis das adipocinas: leptina e adiponectina. Os níveis de adipocinas foram determinados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), os níveis de leptina através do Mercordia Leptin ELISA kit e os níveis de adiponectina pelo Mercordia Adiponectin ELISA kit

(Merckodia AB, Uppsala, Sweden). Foram definidas classes destes níveis plasmáticos de acordo com a distribuição por tercís. Na classificação por tercís para a adiponectina foram considerados como os pontos de corte $\leq 26,004 \mu\text{g/ml}$ e $\geq 34,944 \mu\text{g/ml}$, e para a leptina, $\leq 10,618 \text{ ng/ml}$ e $\geq 19,707 \text{ ng/ml}$.

3.3 Covariáveis

A idade materna foi categorizada em: menores de 25 anos, entre 25 a 29 anos, entre 30 a 35 e acima dos 35 anos. A escolaridade materna foi agrupada de acordo com os anos de ensino: ≤ 6 , 7-9, 10-12 e >12 . O rendimento familiar médio mensal foi dividido em: menos de 1000€, entre 1000 e 1500€, entre 1500€ e 2500€ e acima de 2500€. A profissão da mãe foi categorizada segundo a classificação nacional de profissões e agrupada em três categorias. A primeira incluindo: Quadros Superiores da Administração Pública, Dirigentes, Quadros Superiores de Empresas e Especialistas das Profissões Intelectuais e Científicas; a segunda categoria incluindo: Técnicos e Profissionais de Nível Intermédio, Pessoal Administrativo e Similares, Pessoal dos Serviços e Vendedores e Membros das Forças Armadas; e por fim: Agricultores e Trabalhadores Qualificados da Agricultura e Pescas, Operários, Artífices e Trabalhadores Similares, Operadores de Instalações e Máquinas e Trabalhadores da Montagem e Trabalhadores não Qualificados.

O índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) pré-gravidez foi agrupado de acordo com os critérios da OMS: $<18,5 \text{ kg/m}^2$ baixo peso; $18,5$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$ normoponderal; $25,0$ a $29,9 \text{ kg/m}^2$ excesso de peso; $30,0$ a $34,9 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau I; $35,0$ a $39,9 \text{ kg/m}^2$ obesidade grau II; $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ obesidade mórbida (OMS, 2000).

O ganho de peso durante a gestação foi categorizado de acordo com os critérios do *American Institute of Medicine* tendo em conta o IMC pré-gravidez e categorizado em ganho de peso adequado, insuficiente ou excessivo (IOM, 2009).

Relativamente ao consumo de tabaco, ingestão de bebidas alcoólicas antes e durante a gravidez, diagnóstico de DG, HTA gestacional ou pré-eclâmpsia, os dados recolhidos foram categorizados em “sim” ou “não” de acordo com as respostas e informações recolhidas. Quanto à paridade as mães foram classificadas como: sem gestações anteriores à criança G21, 1 gestação anterior, 2 ou mais gestações anteriores. O tipo de parto foi diferenciado em “Parto vaginal” que inclui as opções: Eutócico, Ventosa e Fórceps e “Parto por cesariana” que inclui: Cesariana e Cesariana com ventosa.

A IG foi categorizada de acordo com as semanas de gestação ao nascimento, em pré-termo (<37 semanas) e termo (≥ 37 semanas). Em relação à informação sobre o RN, o peso ao nascimento foi categorizado em baixo peso (<2500 g), peso normal (2500 a 3999 g) e macrossômico ≥ 4000 g (Das e Sysyn, 2004) e ainda classificado de acordo com as curvas de Fenton em pequeno para a IG (PIG) <percentil 10; adequado para a IG (AIG), percentil 10 e 90; e grande para a IG (GIG), >percentil 90 (Fenton e Kim, 2013). O peso ao nascimento foi ainda ajustado à IG através do cálculo de *z-score*.

3.4 Avaliação antropométrica

Aos 4, 7 e 10 anos de idade, as avaliações antropométricas foram realizadas por entrevistadores treinados e com as crianças em roupa interior e descalças, de acordo com os procedimentos padrão. O peso corporal (medido com precisão aos 0,1 kg) e a altura (medida com precisão aos 0,1 cm) foram medidos usando uma balança digital e um estadiômetro de parede, respetivamente. Foram calculados os *z-score* de IMC (kg/m^2) de acordo com as distribuições previstas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2006) e posteriormente atribuídos os respetivos percentis que permitiu a categorização entre obesos (≥ 2 desvio-padrão), excesso de peso (entre 1 a 1,99 desvio-padrão), normoponderais (entre -1,99 e 0,99 desvio-padrão) e baixo peso (≤ -2 desvio-padrão).

3.5 Análise estatística

A análise descritiva e inferencial dos dados foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 27.0. Foi considerado um nível de significância de 5%.

As características da amostra foram descritas através das suas frequências absolutas (n) e relativas (%) para variáveis categóricas e foram obtidas as médias e mediana e respetivos desvios padrão (DP) e amplitude interquartílica (AIQ) para as variáveis contínuas. Para comparação de proporções entre grupos foi utilizado o teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher e para comparação de variáveis contínuas, após a verificação da normalidade da distribuição, o teste de t-student ou ANOVA conforme o número de categorias das variáveis, ou o teste não paramétrico Kruskal-Wallis no caso de variáveis com distribuição diferente da normal.

As associações entre os níveis plasmáticos das adipocinas e o IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade, foram avaliadas através de modelos lineares generalizados, calculando os coeficientes

(β) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%). Para o propósito deste estudo, o IMC em cada idade de seguimento foi incluído nos modelos lineares generalizados como variável contínua. Foram calculados dois modelos ajustados: Modelo 1 – ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e ganho de peso durante a gestação (variável categórica); Modelo 2 – modelo 1 ajustado adicionalmente para a escolaridade da mãe (variável categórica), para o *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG (variável contínua) e para o tipo de parto (variável categórica).

Associação entre os níveis plasmáticos das adipocinas e o excesso de peso e obesidade em cada idade de seguimento, foi avaliada através de regressão logística binária, calculando os *odds ratios* (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%). Foram considerados 2 modelos: Modelo 1 – ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG (variável contínua); Modelo 2 – modelo 1 adicionalmente ajustado para a escolaridade da mãe (variável categórica), rendimento (variável categórica) e paridade (variável categórica). Os modelos foram também estratificados por sexo da criança.

4. Resultados

4.1 Caracterização da população estudada

A descrição das características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento dos participantes incluídos neste estudo são apresentadas na tabela 8.2. Relativamente às características maternas, a idade média das mães no momento da gravidez foi de 29 anos (DP: 5,3), a mediana do IMC pré-gravidez materno e a escolaridade da progenitora foram 23,0 kg/m² (AIQ 5,1) e 11 anos (AIQ: 7), respetivamente. Mais de metade (55%) das mães não tinham filhos ou gestações anteriores à criança G21 e 32,6% apresentavam um rendimento médio mensal inferior a 1000€. Quanto às características da gestação, o ganho de peso médio durante a gravidez foi de 14,3 kg (DP 5,8). Cerca de 3,9% das grávidas apresentaram um diagnóstico de DG, 1,6% de HTA e 0,7% de pré-eclâmpsia. Em relação aos hábitos tabágicos, 11,8% das grávidas fumaram durante o 3º trimestre da gestação e 9,8% consumiram bebidas alcoólicas neste período. Relativamente às características do nascimento, 71,2% dos fetos nasceram de parto vaginal, a IG média ao nascimento foram 38,9 semanas (DP 1,4), 91,8% dos RNs apresentaram peso normal (2,500 g e 4,000 g), 4,5% baixo peso (<2,500 g) e 3,8% eram macrossómicos (≥4,000 g). Quanto às categorias de peso ajustado para a idade gestacional, 88,0% eram adequados à IG, 7,6% PIG e 4,5% GIG. Mais de metade (53,2%) dos RNs eram do sexo masculino. A média dos níveis de adiponectina foi 31,2 µg/ml (DP 10,1) e a mediana dos níveis de leptina 14,07 ng/ml (AIQ 13,9).

Na tabela 8.3, são descritas e comparadas as características antropométricas dos participantes incluídos por idade e sexo. Relativamente ao peso dos indivíduos, não se verificaram diferenças significativas entre o sexo masculino e feminino, aos 4, 7 e 10 anos de idade ($p=0,123$, $p=0,523$, $p=0,431$, respetivamente). Quando à estatura, verificou-se que os indivíduos do sexo masculino eram mais altos (105,9 cm) do que os indivíduos do sexo feminino (104,4 cm) aos 4 anos ($p<0,001$) e igualmente aos 7 anos de idade (124,3 cm vs. 122,7 cm; $p<0,001$). As médias de IMC e de *z-score* de IMC não apresentaram diferenças entre sexo nas três idades avaliadas. A prevalência de excesso de peso foi similar entre os 4 e 7 anos de idade (21,2% e 20,9%, respetivamente), verificando-se um aumento desta prevalência aos 10 anos de idade (25,9%). Por outro lado, observou-se um aumento na prevalência de obesidade com a idade (9,5% aos 4 anos, 13,4% aos 7 anos e 17,0% aos 10 anos). A prevalência de excesso de peso e obesidade foi similar nos dois sexos aos 4 anos (21,9% masculino vs. 20,5% feminino

e 9,5% masculino vs. 9,5% feminino, $p=0,873$, respetivamente), aos 7 anos (20,9% masculino vs. 20,8% feminino e 13,6% masculino vs. 13,2% feminino, $p=0,982$, respetivamente) e aos 10 anos de idade (25,8% masculino vs. 26,0% feminino e 17,3% masculino vs. 16,8% feminino, $p=0,977$, respetivamente).

4.2 Níveis de leptina e adiponectina de acordo com as características em estudo

Relativamente aos níveis de leptina no sangue do cordão umbilical, RNs do sexo feminino ($p<0,001$), filhos de grávidas obesas ($p<0,001$) e filhos de grávidas cujo ganho de peso durante a gestação foi superior ao recomendado ($p<0,001$) apresentaram níveis medianos de leptina significativamente mais elevados: 18,3 (AIQ 10,7) vs. 12,0 (AIQ 10,7) ng/ml; 18,3 (AIQ 12,5) vs. 10,0 (AIQ 13,0) ng/ml; 15,6 (AIQ 14,1) vs. 11,1 (AIQ 14,3) ng/ml, respetivamente. RNs de mães fumadoras antes e no primeiro trimestre da gravidez, apresentaram níveis medianos de leptina mais baixos: 12,9 (AIQ 11,7) vs. 14,7 (AIQ 13,9) ng/ml, $p=0,020$ e 12,8 (AIQ 11,7) vs. 14,7 (AIQ 13,7) ng/ml, $p=0,029$, respetivamente. As crianças nascidas por um parto por cesariana apresentaram níveis de leptina superiores (15,8 (AIQ 16,3) vs. 13,5 (AIQ 12,5) ng/ml, $p<0,001$) (Tabela 8.4).

Por outro lado crianças pré-termo, com baixo peso ao nascimento e pequenas para a IG apresentaram níveis de leptina inferiores: 7,8 (AIQ 4,9) vs. 14,3 (AIQ 13,6) ng/ml, $p<0,001$; 6,8 (AIQ 5,3) vs. 22,6 (AIQ 12,9) ng/ml, $p<0,001$; 9,5 (AIQ 7,6) vs. 19,9 (AIQ 12,1) ng/ml, $p<0,001$, respetivamente.

Quanto aos níveis médios de adiponectina, apenas se verificaram diferenças significativas para o sexo ($p=0,019$) e para a IG ($p=0,050$). Tal como se verificou na leptina, o sexo feminino revelou níveis de adiponectina mais elevados (32,0 (AIQ 9,6) vs. 30,5 (AIQ 10,4) $\mu\text{g/ml}$) e crianças a termo apresentavam níveis de adiponectina superiores (31,4 (AIQ 9,9) vs. 28,1 (AIQ 12,0) $\mu\text{g/ml}$) (Tabela 8.4).

4.3 IMC nas diferentes idades de acordo com as características em estudo

Na tabela 8.5 são apresentadas as comparações das médias de IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade e por características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento.

Aos 4 anos, mães com escolaridade ≤ 6 anos, tinham filhos com IMC mais elevado: 16,5 (DP 2,31) vs. 15,9 (DP 1,39) kg/m^2 ($p=0,020$). Grávidas obesas tinham também filhos com um IMC superior: 17,3 (DP 2,49) vs. 15,4 (DP 1,36) kg/m^2 ($p<0,001$), assim como grávidas com ganho de peso durante a gestação acima do recomendado: 16,5 (DP 1,82) vs. 15,8 (DP 1,87) kg/m^2 ($p<0,001$). RNs considerados GIG apresentaram um IMC mais elevado aos 4 anos: 16,7

(DP 1,37) vs. 15,6 (DP 1,47) kg/m² ($p=0,006$). Por fim, RNs com níveis de leptina elevados ao nascimento, apresentaram um IMC mais elevado nesta faixa etária: 16,4 (DP 1,98) vs. 16,0 (DP 1,67) kg/m² ($p=0,012$).

Aos 7 anos de idade, filhos de grávidas com idade inferior a 25 anos no parto, tinham IMC mais elevado: 17,4 (DP 2,82) vs. 16,6 (DP 2,30) kg/m² ($p=0,046$), assim como os filhos de grávidas obesas: 18,8 (DP 3,25) vs. 15,9 (DP 1,72) kg/m² e de grávidas com ganho de peso na gravidez acima do recomendado: 17,3 (DP 2,43) vs. 16,6 (DP 2,50) kg/m² ($p=0,002$). RNs de termo apresentaram um IMC mais elevado nesta idade: 17,0 (DP 2,53) vs. 15,7 (DP 1,64) kg/m² ($p=0,005$), aqueles com um peso ao nascimento ≥ 4000 g apresentaram um IMC superior: 17,9 (DP 2,95) vs. 16,2 (DP 2,11) kg/m² ($p=0,032$). Por fim RNs com níveis de leptina elevados ao nascimento, apresentaram um IMC mais elevado nesta faixa etária: 17,3 (DP 2,83) vs. 16,8 (DP 2,32) kg/m² ($p=0,012$).

Aos 10 anos de idade, mães com escolaridade entre os 7 e 9 anos tinham filhos com IMC mais elevado: 19,1 (DP 3,55) vs. 18,0 (DP 2,68) kg/m² ($p<0,001$). Grávidas obesas tinham também filhos com um IMC superior: 21,2 (DP 3,63) vs. 17,4 (DP 2,89) kg/m² ($p<0,001$) e grávidas com ganho de peso acima do recomendado durante a gestação: 18,9 (DP 3,09) vs. 18,1 (DP 3,26) kg/m² ($p=0,006$). Crianças nascidas por parto por cesariana apresentaram um IMC mais elevado aos 10 anos: 18,9 (DP 3,33) vs. 18,4 (DP 3,18) kg/m² ($p=0,026$), assim como aquelas nascidas a termo: 18,6 (DP 3,26) vs. 17,6 (DP 2,40) kg/m² ($p=0,019$). RNs considerados GIG apresentaram um IMC mais elevado aos 10 anos: 19,5 (DP 3,24) vs. 18,6 (DP 3,19) kg/m² ($p=0,014$). Por fim, RNs com níveis de leptina elevados ao nascimento, apresentaram um IMC mais elevado nesta faixa etária: 19,1 (DP 3,56) vs. 18,2 (DP 2,87) kg/m² ($p=0,007$).

4.4 Prevalência de excesso de peso e obesidade nas diferentes idades de acordo com as características em estudo

Na tabela 8.6, são apresentados os resultados referentes à prevalência de excesso de peso e obesidade nas idades estudadas de acordo com as características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento e salientam-se diferenças significativas entre grupos nas características IMC pré-gravidez, paridade e rendimento médio familiar.

Observa-se que, das crianças com excesso de peso aos 7 e aos 10 anos, 30,1% e 20,3%, respetivamente, tinham mães que apresentavam um IMC com excesso de peso antes da gravidez ($p<0,001$ e $p=0,002$ aos 7 e 10 respetivamente). Cerca de 25% das crianças com obesidade aos 7 anos tinham mães com um IMC obeso antes da gestação. E 27,6% das crianças com obesidade

aos 10 anos eram filhos de mães com um IMC excessivo antes da gestação ($p < 0,001$ e $p = 0,002$ aos 7 e 10 respetivamente). Relativamente à paridade, observou-se que 58,2% das crianças com excesso de peso e 57,4% das crianças com obesidade aos 7 anos, eram filhos de mães sem gestações anteriores à criança G21 ($p = 0,046$).

Cerca de 57,1% das crianças com excesso de peso aos 10 anos e 51,6% das crianças obesas aos 10 anos eram igualmente filhos de mães sem gestações anteriores à criança G21 ($p = 0,017$). Em relação ao rendimento médio familiar, verificou-se que 37,5% das crianças com excesso de peso e 45,2% das crianças com obesidade aos 4 anos de idade, tinham mães cujo rendimento médio familiar era inferior a 1000€, ($p = 0,027$).

4.5 Associação entre os níveis de adipocinas e o IMC nas idades em estudo

As associações entre os níveis de adipocinas e o IMC em cada idade de avaliação, e as mesmas associações estratificadas por sexo estão apresentadas nas tabelas 8.7 e 8.8, respetivamente. RNs com níveis mais elevados de leptina no cordão umbilical, em comparação com aquelas com níveis de leptina no 2º T, tiveram um aumento do IMC aos 4, 7 e 10 anos de 0,332 kg/m² (IC 95%: 0,046-0,617), 0,545 kg/m² (IC 95%: 0,123-0,967) e 0,861 kg/m² (IC 95%: 0,297-1,424), respetivamente. No entanto, estas associações só permaneceram estatisticamente significativas após ajuste para potenciais fatores confundidores aos 10 anos, tendo sido observado um aumento de 0,602 kg/m² (IC 95%: 0,039-1,166) nas crianças no terceiro tercil de leptina no sangue do cordão umbilical (tabela 8.7).

Na análise estratificada por sexo (tabela 8.8), rapazes com níveis de leptina elevados ao nascimento tiveram um aumento de 0,857 kg/m² (IC 95%: 0,027-1,687) de IMC aos 10 anos de idade, após ajuste para o IMC pré-gravidez e ganho de peso durante a gravidez. Nas raparigas, níveis mais elevados de leptina ao nascimento (em comparação com as meninas com níveis de leptina intermédios) tiveram um aumento do IMC aos 7 e 10 anos de 0,652 kg/m² (IC 95%: 0,009-1,295) e 1,121 kg/m² (IC 95%: 0,281-1,962), respetivamente. Esta associação foi independente das variáveis confundidoras.

A adiponectina não se associou com o IMC nas 3 faixas etárias, e igualmente na diferenciação por sexo.

4.6 Associação entre os níveis de adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade nas idades em estudo

A tabela 4.1 seguidamente apresentada, representa a associação entre os níveis de adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade aos 4, 7 e 10 anos.

Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre os níveis de adipocinas e o risco de excesso de peso ou obesidade aos 4 e 7 anos de idade.

Na análise da tabela 4.1, observa-se que nascer com níveis de leptina no tercil mais baixo (1ºT) e no tercil mais elevado (3ºT) aumenta o risco de obesidade aos 10 anos de idade. No modelo bruto, este risco é maior em níveis de leptina no tercil mais elevado: 1,809 (IC 95%: 1,110; 2,949) vs. 1,616 (IC 95%: 0,982; 2,661). No entanto, após ajuste do modelo para o IMC pré-gravidez e para o valor *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG, o risco é superior para concentrações de leptina no tercil mais baixo: 2,252 (IC 95%: 1,312; 3,866) vs. 1,740 (IC 95%: 1,030; 2,939). Este risco aumenta após ajuste para o rendimento médio familiar, escolaridade materna e paridade: 2,370 (IC 95%: 1,336; 4,204) vs. 1,810 (IC 95%: 1,037; 3,158).

Tabela 4.1- Associação entre os níveis de adipocinas e risco de excesso de peso e obesidade aos 4, 7 e 10 anos de idade

4 anos de idade						
	Excesso de peso OR (IC 95%)			Obesidade OR (IC 95%)		
	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
Adipocinas						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	1,034 (0,687; 1,557)	1,144 (0,745; 1,757)	1,170 (0,745; 1,837)	0,931 (0,550; 1,575)	1,003 (0,577; 1,743)	0,943 (0,533; 1,668)
3ºT	1,266 (0,852; 1,881)	1,284 (0,849; 1,943)	1,259 (0,811; 1,954)	0,693 (0,395; 1,215)	0,735 (0,411; 1,313)	0,681 (0,376; 1,235)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	1,044 (0,696; 1,565)	1,280 (0,831; 1,971)	1,242 (0,783; 1,970)	1,000 (0,560; 1,970)	1,220 (0,666; 1,235)	1,194 (0,637; 2,238)
3ºT	1,309 (0,880; 1,947)	1,221 (0,802; 1,858)	1,166 (0,744; 1,827)	1,448 (0,843; 2,485)	1,263 (0,717; 2,224)	1,250 (0,702; 2,227)
7 anos de idade						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,926 (0,602; 1,425)	0,958 (0,614; 1,496)	1,031 (0,643; 1,652)	0,954 (0,589; 1,545)	1,021 (0,612; 1,702)	0,906 (0,528; 1,555)
3ºT	1,096 (0,720; 1,669)	1,089 (0,707; 1,676)	1,107 (0,696; 1,759)	0,789 (0,478; 1,304)	0,828 (0,488; 1,403)	0,753 (0,432; 1,314)

Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,961 (0,625; 1,479)	1,093 (0,699; 1,711)	1,064 (0,657; 1,722)	1,186 (0,715; 1,968)	1,479 (0,861; 2,539)	1,512 (0,849; 2,693)
3ºT	1,250 (0,822; 1,900)	1,124 (0,726; 1,741)	1,100 (0,691; 1,750)	1,305 (0,792; 2,149)	1,264 (0,740; 2,157)	1,295 (0,734; 1,283)
10 anos de idade						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,927 (0,609; 1,413)	0,979 (0,635; 1,508)	1,043 (0,656; 1,658)	0,853 (0,538; 1,352)	0,944 (0,578; 1,542)	0,911 (0,547; 1,517)
3ºT	1,058 (0,698; 1,604)	1,086 (0,708; 1,665)	1,067 (0,672; 1,695)	0,812 (0,510; 1,294)	0,829 (0,507; 1,357)	0,789 (0,469; 1,329)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,985 (0,648; 1,496)	1,053 (0,683; 1,623)	0,873 (0,554; 1,399)	1,616 (0,982; 2,661)	2,252** (1,312; 3,866)	2,370** (1,336; 4,204)
3ºT	1,138 (0,754; 1,717)	1,136 (0,741; 1,742)	1,013 (0,638; 1,606)	1,809** (1,110; 2,949)	1,740** (1,030; 2,939)	1,810** (1,037; 3,158)

Adiponectina: 1º tercil ($\leq 26,004$ ug/ml); 2º tercil (26,005 – 34,943 ug/ml); 3º tercil ($\geq 34,944$ ug/ml)

Leptina: 1º tercil ($\leq 10,618$ ng/ml); 2º tercil (10,619 – 19,706 ng/ml); 3º tercil ($\geq 19,707$ ng/ml)

OR – Odds ratio (razão de chances); IC 95%- Intervalo de Confiança a 95%.

*Referência

** $p < 0,05$

Modelo 0- Avaliação em bruto (variável categórica); Modelo 1- modelo ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e z-score do peso ao nascimento ajustado à idade gestacional (variável contínua);

Modelo 2- modelo 1 ajustado para rendimento médio familiar (variável categórica), escolaridade da mãe (variável categórica) e paridade (variável categórica).

A tabela 4.2, apresenta os resultados da associação entre os níveis de adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade nas idades de avaliação estratificados por sexo. É possível observar que nascer com concentrações de leptina no tercil mais baixo (1^oT) aumenta o risco de obesidade em raparigas aos 4 anos de idade, mesmo quando comparado com o risco associado aos que nasceram com concentrações de leptina no tercil mais elevado (3^oT), 2,054 (IC 95%: 0,816; 5,167) vs. 1,570 (IC 95%: 0,665; 3,706). Este risco foi superior após ajuste do modelo bruto para o IMC pré-gravidez e para o valor *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG: 2,759 (IC 95% 1,060; 7,186) vs. 1,371 (IC 95% 0,560; 3,356). Também nas raparigas com 10 anos de idade se verificou um aumento do risco de obesidade perante níveis de leptina no tercil mais baixo e elevado no sangue do cordão umbilical. Neste caso, o risco foi superior em RNs no tercil mais elevado de leptina: 2,258 (IC 95%: 1,063; 4,797) vs. 2,080 (IC 95% 0,890; 4,863). No entanto, após ajuste do modelo bruto para as variáveis IMC pré-gravidez e para o valor *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG, este risco foi superior em RNs no tercil mais baixo de leptina, 2,917 (IC 95%: 1,191; 7,139) vs. 1,857 (IC 95%: 0,839; 4,112). Relativamente aos rapazes, apenas se verificaram associações estatisticamente significativas aos 10 anos de idade. O risco para o desenvolvimento de obesidade observado, foi superior perante concentrações de leptina no tercil mais elevado (3^oT): 1,628 (IC 95% 0,807; 3,286) vs. 1,387 (IC 95% 0,749; 2,570). Este risco aumentou significativamente após ajuste do modelo bruto para o IMC pré-gravidez, valor *z-score* do peso ao nascimento ajustado à IG, rendimento médio familiar, escolaridade materna e paridade. RNs no tercil mais elevado apresentaram um risco de 2,370 (IC 95%: 1,052; 5,340) e RNs no tercil mais baixo 2,175 (IC 95%: 1,041; 4,545).

A adiponectina não se associou com nenhum dos parâmetros avaliados nas 3 faixas etárias, e igualmente na diferenciação por sexo.

Tabela 4.2- Associação entre os níveis de adipocinas e risco de excesso de peso e obesidade aos 4, 7 e 10 anos de idade, por sexo

4 anos de idade						
	Excesso de peso			Obesidade		
	OR (IC 95%)			OR (IC 95%)		
	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
Feminino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	0,917	1,049	1,150	1,298	1,320	1,087
1ºT	(0,513; 1,823)	(0,542; 2,029)	(0,561; 2,357)	(0,607; 2,776)	(0,604; 2,884)	(0,473; 2,502)
3ºT	1,360	1,330	1,276	0,638	0,615	0,481
	(0,776; 2,381)	(0,739; 2,394)	(0,669; 2,434)	(0,277; 1,470)	(0,263; 1,442)	(0,197; 1,175)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	0,655	0,915	0,981	2,054	2,759**	2,533
1ºT	(0,318; 1,347)	(0,432; 1,940)	(0,440; 2,189)	(0,816; 5,167)	(1,060; 7,186)	(0,922; 6,960)
3ºT	1,332	1,157	1,103	1,570	1,371	1,219
	(0,765; 2,321)	(0,644; 2,079)	(0,578; 2,104)	(0,665; 3,706)	(0,560; 3,356)	(0,480; 3,093)
Masculino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	1,050	1,174	1,084	0,705	0,801	0,879
1ºT	(0,610; 1,809)	(0,660; 2,088)	(0,594; 1,980)	(0,339; 1,464)	(0,365; 1,758)	(0,387; 1,999)
3ºT	1,178	1,255	1,161	0,742	0,847	0,861
	(0,673; 2,064)	(0,693; 2,273)	(0,619; 2,176)	(0,347; 1,588)	(0,381; 1,882)	(0,376; 1,973)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	1,270	1,488	1,401	0,613	0,687	0,712
1ºT	(0,767; 2,102)	(0,865; 2,560)	(0,781; 2,514)	(0,284; 1,322)	(0,304; 1,553)	(0,305; 1,665)
3ºT	1,252	1,206	1,013	1,652	1,392	1,475
	(0,682; 2,297)	(0,630; 2,309)	(0,502; 2,043)	(0,796; 3,429)	(0,635; 3,052)	(0,654; 3,326)
7 anos de idade						
Feminino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	0,812	0,811	0,892	1,121	1,100	0,953
1ºT	(0,421; 1,568)	(0,409; 1,608)	(0,429; 1,856)	(0,552; 2,274)	(0,530; 2,282)	(0,431; 2,063)

3ºT	1,233 (0,688; 2,209)	1,258 (0,686; 2,306)	1,369 (0,703; 2,669)	0,783 (0,380; 1,613)	0,756 (0,359; 1,591)	0,571 (0,252; 1,295)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,575 (0,280; 1,181)	0,750 (0,356; 1,583)	0,730 (0,327; 1,632)	1,815 (0,767; 4,296)	2,290 (0,940; 5,576)	2,363 (0,914; 6,106)
3ºT	0,950 (0,538; 1,677)	0,830 (0,457; 1,508)	0,793 (0,413; 1,523)	1,016 (0,889; 4,127)	1,772 (0,800; 3,925)	1,650 (0,693; 3,929)
Masculino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,995 (0,557; 1,780)	1,050 (0,596; 1,914)	1,026 (0,541; 1,946)	0,831 (0,429; 1,610)	0,964 (0,467; 1,991)	0,807 (0,369; 1,761)
3ºT	0,956 (0,521; 1,755)	0,948 (0,506; 1,776)	0,824 (0,419; 1,621)	0,792 (0,395; 1,591)	0,939 (0,440; 2,005)	0,886 (0,400; 1,967)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	1,321 (0,755; 2,311)	1,406 (0,787; 2,513)	1,367 (0,726; 2,575)	0,922 (0,491; 1,729)	1,117 (0,560; 2,228)	1,105 (0,523; 2,335)
3ºT	1,669 (0,883; 3,155)	1,567 (0,803; 3,058)	1,476 (0,727; 2,999)	0,978 (0,467; 2,047)	0,917 (0,399; 2,109)	1,002 (0,412; 2,436)
10 anos de idade						
Feminino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,813 (0,429; 1,539)	0,817 (0,423; 1,580)	0,959 (0,468; 1,964)	0,941 (0,467; 1,898)	0,961 (0,459; 2,012)	0,823 (0,370; 1,829)
3ºT	1,189 (0,669; 2,113)	1,145 (0,633; 2,071)	1,213 (0,627; 2,346)	0,935 (0,485; 1,802)	0,885 (0,440; 1,782)	0,757 (0,347; 1,650)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,914 (0,451; 1,852)	0,986 (0,480; 2,027)	0,951 (0,429; 2,109)	2,080 (0,890; 4,863)	2,917** (1,191; 7,139)	2,435 (0,936; 6,337)
3ºT	1,517 (0,852; 2,702)	1,400 (0,771; 2,541)	1,265 (0,647; 2,747)	2,258** (1,063; 4,797)	1,857 (0,839; 4,112)	1,467 (0,608; 3,540)
Masculino						
Adiponectina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	1,005	1,098	1,046	0,778	0,899	0,875

	(0,570; 1,773)	(0,612; 1,971)	(0,550; 1,990)	(0,421; 1,437)	(0,461; 1,754)	(0,437; 1,751)
3ºT	0,926 (0,507; 1,694)	1,028 (0,549; 1,924)	0,864 (0,432; 1,729)	0,706 (0,362; 1,375)	0,840 (0,412; 1,712)	0,849 (0,405; 1,777)
Leptina						
2ºT	1*	1*	1*	1*	1*	1*
1ºT	0,991 (0,587; 1,674)	1,054 (0,608; 1,825)	0,765 (0,412; 1,421)	1,387 (0,749; 2,570)	1,847 (0,927; 3,684)	2,175** (1,041; 4,545)
3ºT	0,747 (0,387; 1,442)	0,838 (0,422; 1,665)	0,652 (0,305; 1,397)	1,628 (0,807; 3,286)	1,895 (0,872; 4,119)	2,370** (1,052; 5,340)

Adiponectina: 1º tercil ($\leq 26,004$ ug/ml); 2º tercil (26,005 – 34,943 ug/ml); 3º tercil ($\geq 34,944$ ug/ml)

Leptina: 1º tercil ($\leq 10,618$ ng/ml); 2º tercil (10,619 – 19,706 ng/ml); 3º tercil ($\geq 19,707$ ng/ml)

OR – *Odds ratio* (razão de chances); IC 95%- Intervalo de Confiança a 95%.

*Referência

** $p < 0,05$

Modelo 0- Avaliação em bruto (variável categórica); Modelo 1- modelo ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e *z-score* do peso ao nascimento ajustado à idade gestacional (variável contínua); Modelo 2- modelo 1 ajustado para rendimento médio familiar (variável categórica), escolaridade da mãe (variável categórica) e paridade (variável categórica).

5. Discussão dos resultados

Este estudo teve como objetivo identificar os determinantes sociodemográficos maternos, da gestação e ao nascimento, das concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina no sangue do cordão umbilical de crianças pertencentes à coorte Geração XXI e avaliar a associação entre os níveis de plasmáticos no sangue do cordão umbilical destas adipocinas e o risco de excesso de peso e obesidade nestas crianças, estratificando por sexo.

Os resultados demonstram que os determinantes dos níveis de leptina no sangue do cordão umbilical foram o consumo de tabaco antes e no primeiro trimestre de gravidez, o IMC pré-gravidez, o ganho de peso durante a gestação, o tipo de parto, a idade gestacional, o peso ao nascimento e o sexo da criança.

Filhos de mães fumadoras antes e no primeiro trimestre da gravidez apresentaram níveis mais baixos de leptina ao nascimento. Estes resultados vão ao encontro dos resultados publicados, nos quais se verifica que o consumo de tabaco durante a gestação está associado a diminuição nos níveis de leptina no cordão umbilical (McDonald, et al. 2006; Mantzoros, et al. 2009).

Neste estudo foram observados níveis de leptina ao nascimento mais elevados em filhos de grávidas com obesidade pré-gravidez e com ganho de peso durante a gravidez acima do recomendado. Os estudos indicam que grávidas com excesso de peso ou obesidade antes da gravidez apresentam maiores concentrações de leptina (Henson, et al. 2006; Misra e Trudeau, 2011; Kelly, et al. 2020) e que os níveis de leptina no cordão umbilical são superiores em mães com excessivo ganho de peso durante a gestação quando comparadas com mães com ganho de peso segundo as recomendações (Logan, et al. 2017; Jolanta, et al. 2019; Patro-Małyśza, et al. 2019).

Neste estudo, os níveis de leptina foram superiores em crianças nascidas por parto cirúrgico em comparação com o parto eutócico. Estes resultados contrariam os publicados que indicavam concentrações de leptina mais elevadas em crianças nascidas por parto vaginal (Hajji Mirzaei, et al. 2015; Aghoozi, et al. 2018; Faghani, et al. 2018). Contudo, cerca de 37,9% das grávidas cujos partos foram por cesariana tinham excesso de peso incluindo obesidade, e ainda, 47,2% das grávidas que foram submetidas a parto cirúrgico tiveram um ganho de peso durante a gestação acima das recomendações. Tendo em conta que as concentrações de leptina são superiores em grávidas com obesidade e com ganho de peso durante a gestação acima do

recomendado, esta parece ser uma justificação para os níveis de leptina superiores no parto por cesariana.

Verificaram-se também em crianças nascidas pré-termo, metade das concentrações de leptina no sangue do cordão umbilical, comparativamente às nascidas a termo. Estes resultados são similares aos descritos: RNs pré-termo apresentam no cordão umbilical níveis de leptina mais baixos do que RNs de termo (Masuzaki, et al. 1997; Tsai et al, 2004; Fonseca e Santos, 2014; Małgorzata et al, 2019; Steinbrekera, et al. 2019). Nesta análise, RNs macrossómicos apresentaram níveis de leptina aproximadamente 3 vezes superiores aos níveis observados em RNs com baixo peso. Em RNs GIG, os níveis de leptina foram o dobro dos níveis encontrados em FIG. Estes resultados aproximam-se dos resultados publicados em trabalhos anteriores, que indicam que quanto maior o peso do RN maiores são as concentrações de leptina encontradas no cordão umbilical. O mesmo se verifica quanto ao peso ajustado para a idade gestacional. RNs classificados como GIG apresentam níveis desta hormona superiores a RNs adequados e FIG (Henson, et al. 2000; Tsai, et al. 2004; Kamoda, et al. 2004; Fonseca e Santos, 2014).

Os resultados deste estudo demonstraram também a existência de diferenças significativas nos níveis de leptina entre sexos, sendo superiores no sexo feminino. Resultados que estão de acordo com os estudos que referem que o sexo feminino apresenta níveis mais elevados de leptina em comparação ao sexo masculino (Daniele, et al. 2003; Yang, et al. 2020).

Neste estudo não se verificaram diferenças significativas nas variáveis escolaridade materna, rendimento médio familiar, presença de DG, HTA gestacional e pré-eclâmpsia, relativamente aos níveis de leptina. Estes resultados contrariam de alguma forma alguns trabalhos publicados que encontraram uma associação entre a presença do diagnóstico de DG, HTA gestacional e pré-eclâmpsia e concentrações mais elevadas de leptina, quando comparadas com grávidas saudáveis (Atègbo, et al. 2006; Pyrzak, et al. 201; Perez, et al. 2018; Gutaj, et al. 2020; Torie, et al. 2020).

Relativamente à hormona adiponectina, os determinantes dos seus níveis no sangue do cordão umbilical foram a idade gestacional e o sexo do RN. Os resultados apresentados indicaram que RNs prematuros apresentaram níveis de adiponectina mais baixos ao nascimento, comparativamente aos RNs de termo. Estes dados são similares aos publicados em estudos, que indicam que as concentrações de adiponectina estão inferiores em prematuros do que RNs de termo (Masuzaki, et al. 1997; Tsai, et al. 2004; Fonseca e Santos, 2014; Małgorzata, et al. 2019; Steinbrekera, et al. 2019). Também se observaram diferenças significativas nos níveis de adiponectina entre sexos, sendo superiores no sexo feminino. Segundo alguns autores, o sexo feminino apresenta níveis mais elevados de adiponectina em comparação ao sexo

masculino (Daniele, et al. 2003; Yang, et al. 2020). De acordo com a literatura, seria de esperar que o IMC pré-gravidez, presença de DG, HTA gestacional e pré-eclâmpsia e o peso ao nascimento também fossem determinantes dos níveis de adiponectina ao nascimento. No entanto, os resultados em questão apresentados neste trabalho não são significativos para estas variáveis (Henson, et al. 2000; Kamoda, et al. 2004; Tsai, et al. 2004; Atègbo, et al. 2006; Henson, et al. 2006; Misra e Trudeau, 2011; Pyrzak, et al. 2010; Fonseca e Santos, 2014; Gutaj, et al. 2020; Kelly, et al. 2020).

Quanto à associação entre os níveis no sangue do cordão umbilical destas adipocinas e a adiposidade ao longo da infância, a análise desta amostra não demonstrou associações entre a adiponectina e o IMC aos 4, 7 e 10 de idade e também não se verificou associação com o risco de desenvolver excesso de peso ou obesidade nas três faixas etárias avaliadas. Também Simpson, et al. (2017), não verificaram associação com a adiposidade aos 9 anos de idade. Estes resultados diferem de outros estudos previamente publicados que verificaram associação entre os níveis de adiponectina e maior adiposidade aos 3 anos de idade (Mantzoros, et al. 2009; Meyer, et al. 2017; Uwaezuoke, et al. 2017) e que os níveis de adiponectina aumentaram o risco de excesso de peso e obesidade em 30%, em rapazes (Ashley-Martin, et al. 2020). Tendo em conta o referido por Baigas et al. (2021), a associação dos níveis de adiponectina no cordão umbilical com a adiposidade na infância permanece pouca esclarecida.

Quanto à análise da associação dos níveis de leptina no sangue do cordão umbilical com o IMC e risco de excesso de peso e obesidade, os resultados demonstraram que níveis de leptina no tercil mais elevado ($\geq 19,707$ ng/ml) medidos no sangue do cordão umbilical ao nascimento estavam associados positivamente com o IMC aos 7 e 10 anos de idade, nas raparigas, e nos rapazes aos 10 anos de idade. Da mesma forma, o risco de obesidade aumentou significativamente aos 10 anos de idade em ambos os sexos. Uma possível explicação para o facto de os níveis de leptina mais elevados se associarem a um aumento do IMC apenas numa fase tardia da infância, é defendida por vários autores (Ong, et al. 1999; Mantzoros, et al. 2009; Parker, et al. 2011; Boeke, et al. 2014; Karakosta, et al. 2016). Karakosta e os seus colaboradores demonstraram que concentrações elevadas de leptina no sangue do cordão umbilical tiveram um menor impacto no IMC até 1 ano de idade e associam-se a trajetórias de crescimento mais baixas dos 6 meses até à primeira infância (Karakosta, et al. 2016). Segundo Bagias, et al. (2021), parece que crianças que nascem com concentrações elevadas de leptina no cordão umbilical desenvolvem um comportamento compensatório impulsionado pelo efeito anorexigénico da leptina no início de vida, e parece durar até aos 3 anos de idade. Com o avanço da idade, ocorre resistência à leptina resultando em hiperfagia e aumento da adiposidade. Com

o avanço da idade passa a existir uma associação positiva entre as concentrações de leptina e o ganho de peso na infância. (Ong, et al.1999; Mantzoros, et al. 2009; Parker, et al. 2011; Fonseca, et al. 2004; Boeke, et al. 2014; Karakosta, et al. 2016).

Concentrações de leptina no tercil mais baixo ($\leq 10,618$ ng/ml) verificou-se uma associação positiva com o IMC aos 10 anos de idade em raparigas. O maior risco de obesidade foi observado desde os 4 anos de idade em raparigas, enquanto nos rapazes este risco aumentado apenas se observou aos 10 anos de idade. Uma possível justificação para o facto do risco de obesidade se verificar numa fase precoce na infância perante níveis baixos de leptina é defendida por Mantzoros et al (2009), que demonstra que a leptina neonatal foi capaz de prever o ganho de peso nos primeiros 6 meses de vida, uma vez que níveis mais baixos no sangue do cordão foram acompanhados por um ganho de peso mais pronunciado. Ocorre um aumento de peso e comprimento nos primeiros 6 meses de vida (*catch-up growth*) e contribuem para um aumento das concentrações de leptina aos 3 anos de idade, acompanhado por obesidade nesta idade. Assim sendo, estes resultados sugerem um efeito curva em “U” entre as concentrações de leptina e o risco de obesidade.

Quanto às diferenças entre sexos, a análises destes resultados demonstra que nos rapazes a associação de leptina com o aumento de IMC e o risco de obesidade apenas se verifica numa fase tardia da infância. Enquanto nas raparigas esta associação com o aumento do IMC verifica-se aos 7 anos e com o risco de obesidade aos 4 anos de idade. A justificação para este resultado pode estar relacionada com dimorfismos na composição corporal entre o sexo feminino e masculino, que tem vindo a ser demonstrado desde a primeira infância. Indivíduos do sexo feminino apresentam maior quantidade de gordura corporal total e indivíduos do sexo masculino têm maior quantidade de gordura visceral (Karlsson, et al. 2013; Staiano, et al. 2013; Davis, et al. 2019).

Outro resultado importante de realçar é o papel do IMC materno pré-gravidez e do ganho de peso na gravidez na obesidade infantil. O IMC pré-gravidez associou-se com o aumento do IMC aos 10 anos de idade e teve um papel confundidor na associação entre a leptina e o risco de obesidade. O facto da influência do IMC pré-gravidez materno nesta associação se manter até aos 10 anos de idade, poderá representar um *tracking* de comportamentos não salutarés da mãe, tais como erros alimentares e sedentarismo que se mantêm e influenciam o estilo de vida da criança. Estes resultados remetem para o importante papel da mãe no aparecimento de obesidade no seu filho, tendo em conta que a mãe é a principal responsável pelas escolhas alimentares familiares e, como tal, apresenta um grande controlo no estilo de vida da criança. Para além disso, o rendimento médio familiar e a escolaridade materna também tiveram impacto

nesta associação. As condições socioeconómicas e a escolaridade materna são fatores determinantes da literacia em saúde da mãe e que poderão influenciar as escolhas alimentares instituídas no seio familiar (Padez, C. et al, 2005; Matijasevich, et al. 2012). Para além destes fatores, também a paridade teve um papel confundidor nestas associações. De facto, ser filho único está associado a um aumento do risco de excesso de peso incluindo obesidade na infância (Gaillard, et al. 2014). O peso ao nascimento ajustado à idade gestacional teve também impacto na associação entre a leptina o risco de obesidade. Segundo Rossi e Vasconcelos, 2010, um artigo de revisão sistemática, vários são os estudos que observaram associação entre os extremos do peso ao nascimento e o fenómeno de obesidade na infância. Nascer com baixo peso acompanhado por níveis reduzidos de leptina no sangue do cordão umbilical preveem o fenómeno de *catch-up growth*, já mencionado anteriormente, que resulta em níveis elevados de leptina ao longo da infância e aumenta o risco de obesidade na infância e na vida adulta (Ikuhiro Inami, et al. 2007; Mantzoros, et al. 2009; Lecke, et al. 2011; Pyrzak, et al. 2010; Ribeiro, et al. 2015). Por outro lado, a macrosomia fetal, acompanhada por concentrações de leptina elevadas no cordão umbilical, está associada a um maior IMC, percentagem de gordura e excesso de peso/obesidade na infância (Rossi e Vasconcelos. 2010).

Importa referir que este estudo apresenta alguns pontos fortes, mas também limitações. Os pontos fortes deste trabalho incluem o desenho prospetivo de base populacional. A recolha de informação sobre toda a gestação, momento do parto e posterior seguimento das crianças durante a infância. Este estudo apresenta uma coorte com uma duração de *follow-up* de 10 anos. A maioria dos estudos publicados tem um período de seguimento curto (Bagias, et al. 2021) e poucos são os estudos com uma duração similar (Simpson, et al. 2017; Li, et al. 2018). Da mesma forma que, este estudo é um dos que apresenta um tamanho de amostra (*n*) superior aos restantes publicados da mesma natureza (Simpson, et al. 2017; Li, et al. 2018; Bagias, et al. 2021). Esta coorte recolheu uma vasta quantidade de informação, o que permitiu a análise robusta de múltiplos fatores que são determinantes para as concentrações de adipocinas, para o crescimento fetal e para o risco do aparecimento de obesidade na infância. Outro ponto forte é a avaliação de adipocinas no sangue do cordão umbilical, permitindo, tal como referido, a associação longitudinal destas exposições com a adiposidade ao longo da infância. De realçar ainda, que são poucos os estudos desta natureza com a determinação destas adipocinas no início da vida (Simpson, et al. 2017; Li, et al. 2018; Bagias, et al. 2021).

Este estudo apresenta também limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Tal como acontece na grande maioria dos estudos de coorte, a perda de participantes durante o seguimento da coorte, neste caso, de indivíduos sem informação

antropométrica em nenhum dos momentos de seguimento consititui uma limitação deste estudo. Esta limitação pode ter originado um viés de seleção, embora pela comparação das caraterísticas entre os participantes incluídos e excluídos, se tenha verificado que a magnitude das diferenças, apesar de algumas com significado estatístico, foi pequena, e o seu impacto nas associações estudadas tenha sido pequeno.

6. Conclusões gerais

Os resultados deste estudo demonstram que os determinantes dos níveis de leptina no sangue do cordão umbilical foram o consumo de tabaco antes e no primeiro trimestre de gravidez, o IMC pré-gravidez, o ganho de peso durante a gestação, o tipo de parto, a IG, o peso ao nascimento e o sexo da criança. Relativamente à adiponectina, os resultados demonstram que os determinantes dos seus níveis no sangue do cordão umbilical foram apenas a idade gestacional e o sexo do RN.

Quanto à análise da associação dos níveis de leptina com o IMC e risco de excesso de peso e obesidade, os resultados demonstraram que níveis de leptina no tercil mais elevado ($\geq 19,707$ ng/ml) medidos no sangue do cordão umbilical ao nascimento se associaram positivamente com o IMC a partir dos 7 anos de idade, nas raparigas, e nos rapazes, aos 10 anos de idade. Verificou-se ainda que o risco de obesidade foi superior em crianças com níveis de leptina mais elevados aos 10 anos em ambos os sexos. Perante concentrações de leptina no tercil mais baixo, verificou-se uma associação positiva com o IMC aos 10 anos de idade em raparigas. O risco aumentado de obesidade foi observado aos 4 anos em raparigas, enquanto nos rapazes este risco aumentado apenas se observou aos 10 anos de idade. Os níveis de adiponectina não se associaram ao risco de desenvolver excesso de peso ou obesidade nas idades avaliadas.

As principais conclusões retiradas da análise destes resultados enfatizam o papel do IMC materno pré-gravidez e do ganho de peso na gravidez, na obesidade infantil. Também as condições socioeconómicas, a escolaridade materna e o peso ao nascimento ajustado à IG são fatores que apresentam um grande impacto no risco de desenvolvimento de obesidade na infância. Assim, é fundamental a intervenção em contexto familiar e o acompanhamento da grávida antes, durante e após a gestação dado que o seu estilo de vida, escolhas alimentares e comportamentos durante esse período serão determinantes. Tendo em conta o papel das adipocinas, principalmente da leptina nos processos inflamatórios e na fisiopatologia cardiovascular, é importante a análise das suas concentrações no período gestacional de forma a prever alterações no peso nos primeiros anos de vida da criança. A prevenção da obesidade é a solução mais eficaz e sabendo que a obesidade infantil é um preditor importante de obesidade na idade adulta devemos focar-nos na sua prevenção precocemente.

7. Trabalho futuro

Seria interessante a realização de uma análise longitudinal que incluísse as crianças que compareceram aos três momentos de avaliação após o nascimento nas faixas etárias 4,7 e 10 anos, de forma a detetar alterações que ocorressem nos sinais de adiposidade dos participantes analisados e a avaliar a evolução de IMC ao longo da infância.

Tendo em conta o impacto do papel da mãe no aparecimento de obesidade da criança, tendo em conta que a mãe é a principal responsável pelas escolhas alimentares familiares e como tal apresenta um grande controlo no estilo de vida da criança, seria interessante incluir também na análise, como fatores confundidores da associação das concentrações de adipocinas ao longo da infância e do risco de desenvolvimento de obesidade, fatores do estilo de vida familiar, tais como hábitos alimentares e de atividade física. Por outro lado, é possível que ocorram interações sinérgicas e antagónicas entre as concentrações de adipocinas, ao nascimento, e os comportamentos das crianças ao longo do crescimento. Em estudos futuros seria importante estudar estas potenciais associações, para uma compreensão mais cabal das associações agora encontradas e, eventualmente, justificar os resultados que não corroboram os estudos prévios.

Finalmente, seria ainda interessante avaliar a associação entre as concentrações de leptina e adiponectina do sangue do cordão umbilical e os sinais de adiposidade no início da puberdade e adolescência.

8. Apêndices

Tabela 8.1-Descrição e comparação das características em estudo entre participantes

Características	Incluídos (n=898) N(%)	Excluídos (n=7749) N(%)	Valor p*
Sexo			
Feminino	420 (46,8)	3817 (49,3)	0,158
Masculino	478 (53,2)	3932 (50,7)	
Escolaridade materna			
≤6	50 (5,6)	682 (8,8)	0,002
7-9	358 (39,9)	3194 (41,2)	
10-12	250 (27,8)	2050 (26,5)	
>12	240 (26,7)	1823 (23,5)	
Idade da materna			
≤24 anos	172 (19,2)	1712 (22,1)	0,024
25 – 29 anos	253 (28,2)	2330 (30,1)	
30 – 34 anos	323 (36,0)	2434 (31,4)	
≥35 anos	150 (16,7)	1273 (16,4)	
IMC Pré-gravidez			
Baixo peso	33 (3,9)	302 (4,3)	0,678
Normoponderal	547 (63,9)	4610 (65,3)	
Excesso de Peso	199 (23,2)	1525 (21,6)	
Obesidade	77 (9,0)	625 (8,9)	
Paridade			
Sem gestações anteriores à criança G21	494 (55,8)	4342 (57,5)	0,026
1 gestação anterior	320 (36,2)	2445 (32,4)	
2 ou mais gestações anteriores	71 (8,0)	762 (10,1)	
Rendimento médio familiar			
≤1000€	293 (35,6)	2731 (41,3)	0,003
1001€ – 1500€	261 (31,7)	1844 (27,9)	
1501€ - 2500€	213 (25,8)	1506 (22,8)	
>2500€	57 (6,9)	532 (8,0)	
Profissão			
Categoria 1	139 (16,3)	1107 (15,6)	0,270
Categoria 2	531 (62,4)	4294 (60,6)	
Categoria 3	181 (21,3)	1682 (23,7)	
Ganho de peso durante a gestação			
Abaixo do recomendado	167 (20,7)	1744 (26,4)	0,002
De acordo com o recomendado	306 (38,0)	2410 (36,5)	
Acima do recomendado	333 (41,3)	2447 (37,1)	
Diabetes gestacional			
Não	859 (96,1)	7160 (93,0)	<0,001
Sim	35 (3,9)	541 (7,0)	
Hipertensão			
Não	880 (98,4)	7522 (97,7)	0,147
Sim	14 (1,6)	179 (2,3)	
Pré-eclâmpsia			
Não	888 (99,3)	7553 (98,1)	0,008
Sim	6 (0,7)	148 (1,9)	
Consumo de tabaco antes gravidez			
Não	677 (76,3)	5580 (73,5)	0,074
Sim	210 (23,7)	2008 (26,5)	
Consumo de tabaco no 1ºT			
Não	692 (77,9)	5880 (77,3)	0,681

Sim	196 (22,1)	1725 (22,7)	
Consumo de tabaco no 2ºT			
Não	771 (86,7)	6416 (84,5)	0,078
Sim	118 (13,3)	1179 (15,5)	
Consumo de tabaco no 3ºT			
Não	784 (88,1)	6479 (85,4)	0,033
Sim	106 (11,9)	1104 (14,6)	
Tipo de parto			
Parto vaginal	639 (71,2)	4827 (62,3)	<0,001
Cesariana	259 (28,8)	2921 (37,7)	
Idade gestacional			
<37 semanas	38 (4,2)	809 (10,4)	<0,001
≥37 semanas	860 (95,8)	6940 (89,6)	
Peso ao nascimento			
Baixo peso	37 (4,1)	768 (9,9)	
Normoponderal	827 (92,1)	6697 (86,4)	<0,001
Macrossômico	34 (3,8)	284 (3,7)	
z-score IMC 4 anos			
Baixo peso	4 (0,4)	28 (0,6)	
Normoponderal	616 (68,8)	3381 (67,1)	0,699
Excesso de peso	190 (21,2)	1089 (21,6)	
Obesidade	85 (9,5)	539 (10,7)	
z-score IMC 7 anos			
Baixo peso	2 (0,2)	26 (0,5)	
Normoponderal	530 (65,4)	3184 (63,0)	0,516
Excesso de peso	169 (20,9)	1101 (21,8)	
Obesidade	109 (13,5)	740 (14,7)	
z-score IMC 10 anos			
Baixo peso	11 (1,5)	52 (1,1)	
Normoponderal	417 (55,6)	2629 (56,9)	0,782
Excesso de peso	194 (25,9)	1184 (25,6)	
Obesidade	128 (17,1)	753 (16,3)	

*Valor de prova obtido através de comparações efetuadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Nota: em cada variável, as diferenças no número total são devido à falta de dados.

IMC: Índice de Massa Corporal; T: Trimestre

Tabela 8.2- Descrição das características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento dos participantes incluídos no estudo

<i>Características maternas</i>	
Idade (anos) [média (DP)]	29,3 (5,3)
IMC pré-gravidez (kg/m ²) [mediana (AIQ)]	23,0 (5,1)
Escolaridade (anos) [mediana (AIQ)]	11 (7)
Primipara [n (%)]	494 (55)
Rendimento médio familiar <1000€ [n (%)]	293 (32,6)
<i>Características da gestação</i>	
Ganho de peso durante a gestação (kg) [média (DP)]	14,3 (5,7)
Diabetes gestacional [n (%)]	35 (3,9)
Hipertensão arterial [n (%)]	14 (1,6)
Pré-eclâmpsia [n (%)]	6 (0,7)
Consumo de tabaco durante o 3º trimestre [n (%)]	106 (11,8)
<i>Características do parto</i>	
Parto vaginal [n (%)]	639 (71,2)
<i>Características do recém-nascido</i>	
Idade gestacional (semanas) [média (DP)]	38,9 (1,4)
Peso ao nascimento (g) [n (%)] [média (DP)]	3238 (444)
<2,500	40 (4,5)
2,500 – 4,000	824 (91,8)
>4,000	34 (3,8)
Categorias de peso ajustado para a idade gestacional [n (%)]	
Pequeno para a idade gestacional	68 (7,6)
Adequado para a idade gestacional	790 (88,0)
Grande para a idade gestacional	40 (4,5)
Sexo [n (%)]	
Feminino	420 (46,8)
Masculino	478 (53,2)
Adiponectina (µg/ml) [média (DP)]	31,2 (10,1)
Leptina (ng/ml) [mediana (AIQ)]	14,0 (13,9)

DP: Desvio Padrão
AIQ: Amplitude Interquartil

Tabela 8.3- Comparação das características antropométricas dos participantes estratificadas por idade e sexo

	4 anos (n=895; 53,1% masculino)			7 anos (n=810; 52,5% masculino)			10 anos (n=750; 52,3% masculino)			
	Masculino (n=475)	Feminino (n=420)	Valor p*	Masculino (n=425)	Feminino (n=385)	Valor p*	Masculino (n= 392)	Feminino (n=358)	Valor p*	
<i>Antropometria</i>										
Peso (kg, média ± DP)	18,1 ± 2,7	17,8 ± 2,8	0,123	26,2 ± 4,9	25,9 ± 5,2	0,523	37,7 (8,96)	37,1 (8,12)	0,431	
Estatura (cm, média ± DP)	105,9 ± 4,3	104,4 ± 3,9	<0,001	124,3 ± 5,44	122,7 ± 4,9	<0,001	140,6 (6,33)	140,5 (6,66)	0,844	
IMC (kg/m ² , média ± DP)	16,0 ± 1,6	16,3 ± 1,8	0,055	16,8 ± 2,3	17,1 ± 2,7	0,093	18,4 ± 3,0	18,7 ± 3,4	0,236	
z-score IMC (média ± DP)	0,498 ± 1,15	0,592 ± 1,08	0,216	0,676 ± 1,2	0,713 ± 1,11	0,650	0,766 ± 1,25	0,669 ± 1,21	0,282	
<i>Categoria de z-score IMC (n; %)</i>			0,873				0,982	0,977		
Baixo peso e Normoponderal	326; 68,6	294; 70,0		278; 65,4	254; 66,0		223; 56,9	205; 57,3		
Excesso de peso	104; 21,9	86; 20,5		89; 20,9	80; 20,8		101; 25,8	93; 26,0		
Obesidade	45; 9,5	40; 9,5		58; 13,6	51; 13,2		68; 17,3	60; 16,8		

*Valor de prova obtido através de comparações efetuadas pelo teste t-student ou teste do Qui-quadrado.

DP: Desvio Padrão

IMC: Índice de Massa Corporal

Tabela 8.4- Comparação dos níveis de leptina e adiponectina de acordo com as características em estudo

Características	Leptina Mediana (AIQ)	Valor p*	Adiponectina Média (DP)	Valor p*
Sexo				
Feminino	18,345 (16,6)	<0,001	32,084 (9,649)	0,019
Masculino	11,966 (10,7)		30,506 (10,412)	
Escolaridade materna				
≤6	13,840 (14,0)	0,526	31,669 (10,968)	0,990
7-9	13,666 (13,5)		31,282 (9,703)	
10-12	14,238 (13,5)		31,182 (10,556)	
>12	13,618 (14,7)		31,163 (10,024)	
Idade da materna				
≤24 anos	12,744 (13,6)	0,597	29,927 (9,012)	0,054
25 – 29 anos	14,042 (13,2)		32,395 (10,322)	
30 – 34 anos	13,885 (13,9)		31,472 (10,521)	
≥35 anos	13,842 (13,9)		30,323 (9,735)	
IMC Pré-gravidez				
Baixo peso	10,067 (13,0)	<0,001	31,183 (7,086)	0,868
Normoponderal	12,571 (13,0)		31,053 (9,994)	
Excesso de Peso	15,971 (14,4)		31,702 (10,689)	
Obesidade	18,300 (12,5)		30,805 (10,471)	
Paridade				
S/ gestações anteriores à G21	14,494 (14,4)	0,863	31,291 (10,065)	0,970
1 gestação anterior	12,549 (12,7)		31,141 (10,048)	
2 ou mais gestações anteriores	13,145 (11,2)		31,966 (10,562)	
Rendimento médio familiar				
≤1000€	14,403 (13,3)	0,079	31,177 (9,790)	1,000
1001€ – 1500€	13,721 (11,4)		31,160 (9,885)	
1501€ - 2500€	14,061 (16,7)		31,147 (10,407)	
>2500€	10,401 (11,8)		31,120 (9,833)	
Profissão				
Categoria 1	12,656 (14,5)	0,461	30,928 (9,570)	0,612
Categoria 2	13,671 (13,8)		31,063 (10,164)	
Categoria 3	15,321 (12,9)		31,864 (10,233)	
Ganho de peso durante a gestação				
Abaixo do recomendado	11,157 (14,3)	<0,001	30,008 (10,275)	0,268
De acordo com o recomendado	13,534 (12,1)		31,341 (9,762)	
Acima do recomendado	15,642 (14,1)		31,514 (10,468)	
Diabetes gestacional				
Não	14,007 (13,7)	0,911	31,358 (9,977)	0,080
Sim	15,700 (17,5)		28,311 (12,283)	
Hipertensão				
Não	14,061 (13,8)	0,230	31,179 (10,043)	0,160
Sim	13,759 (12,6)		34,995 (12,368)	
Pré-eclâmpsia				
Não	14,061 (13,8)	0,159	31,219 (10,043)	0,487
Sim	10,814 (13,9)		34,090 (16,362)	
Consumo de tabaco antes gravidez				
Não	14,694 (13,9)	0,020	31,369 (10,190)	0,580
Sim	12,989 (11,7)		30,927 (9,896)	
Consumo de tabaco no 1ºT				
Não	14,676 (13,7)	0,029	31,360 (10,154)	0,734
Sim	12,888 (11,7)		31,082 (9,966)	
Consumo de tabaco no 2ºT				
Não	14,300 (13,8)	0,072	31,465 (10,166)	0,158

Sim	12,549 (10,4)		30,052 (9,739)	
Consumo de tabaco no 3ºT				
Não	14,238 (13,8)	0,074	31,369 (10,202)	0,441
Sim	12,668 (10,3)		30,562 (9,431)	
Tipo de parto				
Parto vaginal	13,534 (12,5)	<0,001	31,446 (10,046)	0,347
Cesariana	15,840 (16,3)		30,747 (10,191)	
Idade gestacional				
<37 semanas	7,878 (4,9)	<0,001	28,101 (12,037)	0,050
≥37 semanas	14,325 (13,6)		31,383 (9,978)	
Peso ao nascimento				
Baixo peso	6,787 (5,3)		28,223 (12,843)	
Normoponderal	13,861 (13,4)	<0,001	31,335 (9,865)	0,151
Macrossômico	22,661 (12,9)		32,324 (11,778)	
Categorias de peso ajustado para a idade gestacional				
Pequeno para a idade gestacional	9,554 (7,6)		29,539 (9,599)	
Adequado à idade gestacional	13,954 (13,7)	<0,001	31,337 (10,104)	0,293
Grande para a idade gestacional	19,900 (12,1)		32,308 (10,498)	

*Valores de prova obtidos através de comparações efetuadas pelo teste t-student ou ANOVA para variável com distribuição normal e teste de Mann-Whitney ou Kruskal-wallis para variável com distribuição diferente da normal.

Nota: em cada variável, as diferenças no número total são devido à falta de dados.

DP: Desvio Padrão; AIQ: Amplitude Interquartil; RN: Recém-nascido; IMC: Índice de Massa Corporal.

Tabela 8.5- Comparação das médias de IMC em cada idade por características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento

Características	N	Média de IMC aos 4 anos (desvio padrão)	Valor p*	N	Média de IMC aos 7 anos (desvio padrão)	Valor p*	N	Média de IMC aos 10 anos (desvio padrão)	Valor p*
Sexo									
Feminino	420	16,289 (1,888)	0,055	385	17,150 (2,753)	0,080	358	18,731 (3,455)	0,236
Masculino	475	16,059 (1,692)		426	16,837 (2,281)		392	18,448 (3,029)	
Escolaridade materna									
≤6	50	16,473 (2,314)		40	16,954 (2,806)		36	18,299 (3,277)	
7-9	355	16,326 (1,981)	0,020	313	17,183 (2,617)	0,061	284	19,142 (3,552)	0,001
10-12	250	16,140 (1,690)		229	17,095 (2,752)		205	18,498 (3,235)	
>12	240	15,896 (1,396)		229	16,614 (2,014)		225	18,001 (2,686)	
Idade da materna									
≤24 anos	170	16,243 (1,978)		141	17,357 (2,820)		115	19,108 (3,418)	
25 – 29 anos	252	16,062 (1,768)	0,199	229	16,835 (2,556)	0,046	212	18,515 (3,307)	0,123
30 – 34 anos	323	16,298 (1,815)		301	17,110 (2,417)		289	18,634 (3,100)	
≥35 anos	150	15,974 (1,508)		140	16,593 (2,301)		134	18,133 (3,243)	
IMC Pré-gravidez									
Baixo peso	33	15,380 (1,366)		28	15,928 (1,719)		21	17,367 (2,897)	
Normoponderal	545	15,989 (1,551)	<0,001	502	16,732 (2,339)	<0,001	472	18,133 (2,940)	<0,001
Excesso de Peso	199	16,389 (1,912)		179	17,181 (2,452)		165	19,044 (3,338)	
Obesidade	77	17,328 (2,498)		69	18,811 (3,251)		63	21,231 (3,614)	
Paridade									
S/ gestações anteriores à G21	492	16,099 (1,698)		456	17,022 (2,625)		411	18,552 (3,117)	
1 gestação anterior	319	16,237 (1,897)	0,346	287	16,996 (2,465)	0,646	276	18,676 (3,516)	0,775
2 ou mais gestações anteriores	71	16,374 (2,014)		56	16,687 (1,963)		52	18,360 (2,631)	
Rendimento médio familiar									
≤1000€	291	16,334 (2,071)		245	17,149 (2,779)		221	18,837 (3,496)	
1001€ – 1500€	261	16,087 (1,843)	0,429	241	16,941 (2,630)	0,779	227	18,624 (3,502)	0,382
1501€ - 2500€	213	16,175 (1,477)		204	16,986 (2,293)		193	18,276 (2,759)	
>2500€	57	16,100 (1,683)		55	16,864 (2,110)		55	18,566 (3,003)	
Profissão									
Categoria 1	139	15,962 (1,408)		135	16,649 (2,094)		128	18,025 (2,795)	
Categoria 2	530	16,136 (1,768)	0,354	480	15,993 (2,583)	0,238	450	18,628 (3,239)	0,110
Categoria 3	179	16,243 (1,832)		158	17,132 (2,644)		144	18,773 (3,366)	
Ganho de peso durante a gestação									

Abaixo do recomendado	166	15,816 (1,873)		149	16,615 (2,503)		142	18,066 (3,266)	
De acordo com o recomendado	305	15,974 (1,556)	<0,001	286	16,710 (2,291)	0,002	262	18,260 (3,144)	0,006
Acima do recomendado	333	16,464 (1,829)		301	17,324 (2,431)		275	18,969 (3,096)	
Diabetes gestacional									
Não	856	16,158 (1,779)	0,482	775	16,962 (2,492)	0,279	716	18,545 (3,237)	0,147
Sim	35	16,375 (2,100)		32	17,453 (3,004)		31	19,406 (3,152)	
Hipertensão									
Não	877	16,157 (1,777)	0,209	795	16,967 (2,496)	0,204	736	18,565 (3,217)	0,275
Sim	14	16,763 (2,570)		12	17,897 (3,514)		11	19,638 (4,389)	
Pré-eclâmpsia									
Não	885	16,171 (1,795)	0,326	802	16,987 (2,519)	0,382	742	18,579 (3,240)	0,850
Sim	6	15,451 (1,048)		5	16,001 (1,287)		5	18,854 (2,920)	
Consumo de tabaco antes da gravidez									
Não	676	16,111 (1,729)	0,096	613	16,901 (2,447)	0,159	575	18,481 (3,235)	0,137
Sim	208	16,348 (1,970)		188	17,195 (2,701)		169	18,903 (3,197)	
Consumo de tabaco no 1ºT									
Não	690	16,117 (1,728)	0,161	628	16,909 (2,440)	0,207	590	18,496 (3,238)	0,230
Sim	195	16,321 (1,998)		174	17,181 (2,799)		155	18,847 (3,241)	
Consumo de tabaco no 2ºT									
Não	770	16,129 (1,734)	0,164	695	16,951 (2,484)	0,704	649	18,524 (3,225)	0,394
Sim	116	16,378 (2,126)		108	17,050 (2,683)		96	18,826 (3,339)	
Consumo de tabaco no 3ºT									
Não	783	16,125 (1,721)	0,162	709	16,948 (2,481)	0,562	660	18,522 (3,217)	0,316
Sim	104	16,445 (2,233)		95	17,107 (2,728)		86	18,895 (3,390)	
Tipo de parto									
Parto vaginal	637	16,101 (1,780)	0,082	456	17,022 (2,625)	0,895	521	18,408 (3,184)	0,026
Cesariana	258	16,330 (1,803)		287	16,996 (2,465)		229	18,981 (3,339)	
Idade gestacional									
<37 semanas	38	15,828 (1,515)	0,233	33	15,777 (1,641)	0,005	35	17,590 (2,407)	0,019
≥37 semanas	857	16,181 (1,799)		778	17,037 (2,538)		715	18,632 (3,269)	
Peso ao nascimento									
Baixo peso	37	15,678 (1,644)		32	16,188 (2,113)		30	17,978 (2,777)	
Normoponderal	824	16,167 (1,797)	0,057	750	16,985 (2,509)	0,032	694	18,586 (3,242)	0,355

Macrossômico	34	16,693 (1,624)		29	17,883 (2,957)		26	19,227 (3,659)	
Categorias de peso ajustado para a idade gestacional									
Pequeno para a idade gestacional	68	15,643 (1,47)		58	16,353 (2,37)		49	17,481 (3,39)	
Adequado à idade gestacional	787	16,183 (1,82)	0,006	717	17,007 (2,53)	0,058	666	18,617 (3,19)	0,014
Grande para a idade gestacional	40	16,749 (1,37)		36	17,577 (2,48)		35	19,494 (3,24)	
Adiponectina									
1ºT	298	16,116 (1,875)		272	17,015 (2,473)		254	18,516 (3,136)	
2ºT	298	16,149 (1,647)	0,699	269	16,927 (2,658)	0,895	244	18,553 (3,226)	0,835
3ºT	299	16,236 (1,840)		270	17,015 (2,431)		252	18,681 (3,367)	
Leptina									
1ºT	298	16,006 (1,673)		270	16,791 (2,329)		249	18,404 (3,183)	
2ºT	298	16,081 (1,674)	0,012	271	16,811 (2,324)	0,012	244	18,231 (2,872)	0,007
3ºT	299	16,413 (1,980)		270	17,356 (2,839)		257	19,092 (3,560)	

*Valores de prova obtidos através de comparações efetuadas pelo teste t-student ou ANOVA.

Nota: em cada variável, as diferenças no número total são devido à falta de dados.

Adiponectina: 1º tercil ($\leq 26,004 \mu\text{g/ml}$); 2º tercil ($26,005 - 34,943 \mu\text{g/ml}$); 3º tercil ($\geq 34,944 \mu\text{g/ml}$)

Leptina: 1º tercil ($\leq 10,618 \text{ ng/ml}$); 2º tercil ($10,619 - 19,706 \text{ ng/ml}$); 3º tercil ($\geq 19,707 \text{ ng/ml}$)

IMC: Índice de Massa Corporal; T: trimestre; RN: Recém-nascido

Tabela 8.6-Prevalência de excesso de peso e obesidade nas diferentes idades de acordo com as características sociodemográficas maternas, da gestação e do nascimento

Características	4 anos de idade				7 anos de idade				10 anos de idade			
	N	Excesso de peso n (%)	Obesidade n (%)	p *	N	Excesso de peso n (%)	Obesidade n (%)	p *	N	Excesso de peso n (%)	Obesidade n (%)	p *
Sexo												
Feminino	126	86 (45,3)	40 (47,1)	0,782	131	80 (47,3)	51 (46,8)	0,929	153	93 (47,9)	60 (46,9)	0,852
Masculino	149	104 (54,7)	45 (52,9)		147	89 (52,7)	58 (53,2)		169	101 (52,1)	68 (43,1)	
Escolaridade materna												
≤6	17	10 (5,3)	7 (8,2)		13	5 (3,0)	8 (7,3)		12	6 (3,1)	6 (4,7)	
7-9	120	78 (41,1)	42 (49,4)	0,129	121	71 (42,0)	50 (45,9)	0,142	145	81 (41,8)	64 (50,0)	0,366
10-12	76	52 (27,4)	24 (28,3)		77	46 (27,2)	31 (28,4)		84	54 (27,8)	30 (23,4)	
>12	62	50 (26,3)	12 (14,1)		67	47 (27,8)	20 (18,3)		81	53 (27,3)	28 (21,9)	
Idade materna												
≤24 anos	58	35 (18,4)	23 (27,1)		56	33 (19,5)	23 (21,1)		57	31 (16,0)	26 (20,3)	
25 – 29 anos	69	53 (27,9)	16 (18,8)	0,249	75	49 (29,0)	26 (23,9)	0,382	93	58 (29,9)	35 (27,3)	0,665
30 – 34 anos	110	75 (39,5)	35 (41,2)		112	70 (41,4)	42 (38,5)		126	79 (40,7)	47 (36,7)	
≥35 anos	38	27 (14,2)	11 (12,9)		35	17 (10,1)	18 (16,5)		46	26 (13,4)	20 (15,6)	
IMC pré-gravidez												
Baixo peso	5	4 (2,2)	1 (1,2)		4	3 (1,8)	1 (1,0)		6	5 (2,7)	1 (0,8)	
Normoponderal	144	106 (58,6)	38 (46,3)		154	97 (59,5)	57 (54,8)	0,001	185	125 (66,8)	60 (48,8)	0,002
Excesso de Peso	70	46 (25,4)	24 (29,3)	0,162	69	49 (30,1)	20 (19,2)		72	38 (20,3)	34 (27,6)	
Obesidade	44	25 (13,8)	19 (23,2)		40	14 (8,6)	26 (25,0)		47	19 (10,2)	28 (22,8)	
Paridade												
S/ gestações anteriores à G21	142	96 (51,3)	46 (54,1)		158	96 (58,2)	62 (57,4)		174	109 (57,1)	65 (51,6)	
1 gestação anterior	108	79 (42,2)	29 (34,1)	0,210	92	50 (30,3)	42 (38,9)	0,046	117	61 (31,9)	56 (44,4)	0,017
2 ou mais gestações anteriores	22	12 (6,4)	10 (11,8)		23	19 (11,5)	4 (3,7)		26	21 (11,0)	5 (4,0)	
Rendimento médio familiar												
≤1000€	104	66 (37,5)	38 (45,2)		87	48 (30,4)	39 (38,6)		98	50 (28,2)	48 (39,3)	
1001€ – 1500€	68	40 (22,7)	28 (33,3)	0,027	83	50 (31,6)	33 (32,7)	0,247	97	55 (31,1)	42 (34,3)	0,062
1501€ - 2500€	68	55 (31,3)	13 (15,5)		71	50 (31,6)	21 (20,8)		79	55 (31,1)	24 (19,7)	
>2500€	20	15 (8,5)	5 (6,0)		18	10 (6,3)	8 (7,9)		25	17 (9,6)	8 (6,6)	
Profissão												

Categoria 1	42	33 (18,5)	9 (11,5)		40	27 (17,1)	13 (12,6)		48	33 (17,7)	15 (12,2)	
Categoria 2	148	100 (56,2)	48 (61,5)	0,378	160	98 (62,0)	62 (60,2)	0,386	195	115 (61,8)	80 (65,0)	0,411
Categoria 3	66	45 (25,3)	21 (26,9)		61	33 (20,9)	28 (27,2)		66	38 (20,4)	28 (22,8)	
Ganho de peso durante a gestação												
Abaixo do recomendado	41	33 (19,4)	8 (11,0)		40	24 (16,2)	16 (16,3)		50	30 (17,2)	20 (18,0)	
De acordo com o recomendado	78	54 (31,8)	24 (32,9)	0,256	88	52 (35,1)	36 (36,7)	0,961	108	70 (40,2)	38 (34,2)	0,583
Acima do recomendado	124	83 (48,8)	41 (56,2)		118	72 (48,6)	46 (46,9)		127	74 (42,5)	53 (47,7)	
Diabetes gestacional												
Não	264	182 (96,3)	82 (96,5)	1,000	266	162 (95,9)	104 (96,3)	1,000	305	183 (94,3)	122 (96,1)	0,485
Sim	10	7 (3,7)	3 (3,5)		11	7 (4,1)	4 (3,7)		16	11 (5,7)	5 (3,9)	
Hipertensão gestacional												
Não	270	187 (98,9)	83 (97,6)	0,590	272	166 (98,2)	106 (98,1)	1,000	315	190 (97,9)	125 (98,4)	1,000
Sim	4	2 (1,1)	2 (2,4)		5	3 (1,8)	2 (1,9)		6	4 (2,1)	2 (1,6)	
Consumo de tabaco antes da gravidez												
Não	198	137 (73,7)	61 (72,6)	0,858	199	124 (74,3)	75 (71,4)	0,609	237	139 (72,4)	98 (77,8)	0,281
Sim	72	49 (26,3)	23 (27,4)		73	43 (23,7)	30 (28,6)		81	53 (27,6)	28 (22,2)	
Consumo de tabaco no 1ºT												
Não	203	141 (76,2)	62 (73,8)	0,671	205	128 (76,2)	77 (73,3)	0,595	246	146 (76,0)	100 (79,4)	0,489
Sim	66	44 (23,8)	22 (26,2)		68	40 (23,8)	28 (26,7)		72	46 (24,0)	26 (20,6)	
Consumo de tabaco no 2ºT												
Não	229	157 (84,9)	72 (85,7)	0,856	231	142 (85,0)	89 (84,8)	0,952	270	158 (82,7)	112 (88,9)	0,131
Sim	40	28 (15,1)	12 (14,3)		41	25 (15,0)	16 (15,2)		47	33 (17,3)	14 (11,1)	
Consumo de tabaco no 3ºT												
Não	235	163 (87,6)	72 (85,7)	0,664	236	145 (86,8)	91 (85,8)	0,818	275	161 (83,9)	114 (90,5)	0,091
Sim	35	23 (12,4)	12 (14,3)		37	22 (13,2)	15 (14,2)		43	31 (16,1)	12 (9,5)	
Tipo de parto												
Parto vaginal	189	127 (66,8)	62 (72,9)	0,313	178	101 (59,8)	77 (70,6)	0,065	214	134 (69,1)	80 (62,5)	0,222
Cesariana	86	63 (33,2)	23 (27,1)		100	68 (40,2)	32 (29,4)		108	60 (30,9)	48 (37,5)	
Idade gestacional												

<37 semanas	9	8 (4,2)	1 (1,2)	0,282	5	4 (2,4)	1 (0,9)	0,651	10	7 (3,6)	3 (2,3)	0,745
≥37 semanas	266	182 (95,8)	84 (98,8)		273	165 (97,6)	108 (99,1)		312	187 (96,4)	125 (97,7)	
Peso ao nascimento												
Baixo peso	8	7 (3,7)	1 (1,2)		6	4 (2,4)	2 (1,8)		11	5 (2,6)	6 (4,7)	
Normoponderal	251	172 (90,5)	79 (92,9)	0,668	260	159 (94,1)	101 (92,7)	0,733	300	183 (94,3)	117 (91,4)	0,546
Macrossômico	16	11 (5,8)	5 (5,9)		12	6 (3,6)	6 (5,5)		11	6 (3,1)	5 (3,9)	
Classificação do RN												
Pequeno para a idade gestacional	16	13 (6,8)	3 (3,5)		15	8 (4,7)	7 (6,4)		16	12 (6,2)	4 (3,1)	
Adequado à idade gestacional	237	160 (84,2)	77 (90,6)	0,143	250	156 (92,3)	94 (86,2)	0,184	288	173 (89,2)	115 (89,8)	0,320
Grande para a idade gestacional	22	17 (8,9)	5 (5,9)		13	5 (3,0)	8 (7,3)		18	9 (4,6)	9 (7,0)	
Adiponectina												
1ºT	90	60 (31,6)	30 (35,3)		91	53 (31,4)	38 (34,9)		105	63 (32,5)	42 (40,0)	
2ºT	90	58 (30,5)	32 (37,6)	0,207	94	55 (32,5)	39 (35,8)	0,509	108	62 (32,0)	46 (42,6)	0,673
3ºT	95	72 (37,9)	23 (27,1)		93	61 (36,1)	32 (29,4)		109	69 (35,6)	40 (36,7)	
Leptina												
1ºT	86	61 (32,1)	25 (29,4)		89	52 (30,8)	37 (33,9)		107	61 (31,4)	46 (35,9)	
2ºT	84	59 (31,1)	25 (29,4)	0,788	87	55 (32,5)	32 (29,4)	0,809	120	65 (33,5)	30 (23,4)	0,153
3ºT	105	70 (36,8)	35 (41,2)		102	62 (36,7)	40 (36,7)		120	68 (35,1)	52 (40,6)	

*Valor de prova obtido através de comparações efetuadas pelo teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher

Nota: em cada variável, as diferenças no número total são devido à falta de dados.

Adiponectina: 1º tercil ($\leq 26,004 \mu\text{g/ml}$); 2º tercil ($26,005 - 34,943 \mu\text{g/ml}$); 3º tercil ($\geq 34,944 \mu\text{g/ml}$)

Leptina: 1º tercil ($\leq 10,618 \text{ ng/ml}$); 2º tercil ($10,619 - 19,706 \text{ ng/ml}$); 3º tercil ($\geq 19,707 \text{ ng/ml}$)

IMC: Índice de Massa Corporal; T: Trimestre; RN: Recém-nascido

Tabela 8.7-Associação entre os níveis de adipocinas ao nascimento e o IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade

	IMC 4 anos (kg/m ²)			IMC 7 anos (kg/m ²)			IMC 10 anos (kg/m ²)		
	β (IC 95%)			β (IC 95%)			β (IC 95%)		
	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
<i>Adipocinas</i>									
Adiponectina									
2 ^o T	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
1 ^o T	-0,033 (-0,032;0,254)	0,010 (-0,278;0,298)	0,028 (- 0,258;0,314)	0,088 (-0,336;0,513)	0,182 (-0,233; 0,597)	0,201 (-0,213; 0,615)	-0,037 (-0,606; 0,532)	0,159 (-0,405; 0,723)	0,144 (-0,414; 0,703)
3 ^o T	0,087 (-0,200; 0,373)	0,039 (-0,248; 0,327)	0,013 (-0,272; 0,298)	0,089 (-0,336; 0,514)	0,158 (-0,257; 0,572)	0,119 (-0,293; 0,531)	0,128 (-0,442; 0,698)	0,256 (-0,306; 0,819)	0,197 (-0,359; 0,753)
Leptina									
2 ^o T	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
1 ^o T	-0,076 (-0,361; 0,210)	0,034 (-0,255; 0,324)	0,084 (-0,205; 0,372)	-0,021 (-0,443; 0,401)	0,233 (-0,183; 0,649)	0,264 (-0,151; 0,679)	0,173 (-0,395; 0,741)	0,550 (-0,015; 1,114)	0,533 (-0,029; 1,094)
3 ^o T	0,332 (0,046; 0,617)**	0,218 (-0,069; 0,506)	0,125 (-0,165; 0,416)	0,545 (0,123; 0,967)**	0,367 (-0,048; 0,782)	0,246 (-0,175; 0,667)	0,861 (0,297; 1,424)**	0,761 (0,201;1,321)**	0,602 (0,039; 1,166)**

Adiponectina: 1^o tercil (≤ 26,004 µg/ml); 2^o tercil (26,005 – 34,943 µg/ml); 3^o tercil (≥ 34,944 µg/ml)

Leptina: 1^o tercil (≤ 10,618 ng/ml); 2^o tercil (10,619 – 19,706 ng/ml); 3^o tercil (≥ 19,707 ng/ml)

IMC - Índice de Massa Corporal

β- efeito; IC 95%- Intervalo de Confiança a 95%.

*Referência; ***p* < 0,05

Modelo 0- Avaliação em bruto (variável categórica); Modelo 1- modelo ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e ganho de peso durante a gravidez (variável categórica); Modelo 2- modelo 1 ajustado para a escolaridade da mãe (variável categórica) e *z-score* do peso ao nascimento ajustado à idade gestacional (variável contínua) e tipo de parto (variável categórica).

Tabela 8.8- Associação entre os níveis de adipocinas ao nascimento e o IMC aos 4, 7 e 10 anos de idade por sexo

	IMC 4 anos (kg/m ²)			IMC 7 anos (kg/m ²)			IMC 10 anos (kg/m ²)		
	β (IC 95%)			β (IC 95%)			β (IC 95%)		
	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
Feminino									
Adiponectina									
2ºT	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
	0,102	0,159	0,134	0,198	0,279	0,251	0,029	0,097	0,008
1ºT	(-0,352; 0,555)	(-0,282; 0,599)	(-0,301; 0,569)	(-0,487; 0,883)	(-0,359; 0,917)	(-0,382; 0,883)	(-0,877; 0,936)	(-0,773; 0,968)	(-0,834; 0,849)
3ºT	0,067	-0,023	-0,085	0,102	0,121	0,035	0,189	0,105	0,006
	(-0,359; 0,493)	(-0,438; 0,393)	(-0,498; 0,327)	(-0,550; 0,754)	(-0,491; 0,733)	(-0,575; 0,645)	(-0,659; 1,036)	(-0,718; 0,928)	(-0,794; 0,807)
Leptina									
2ºT	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
	0,136	0,370	0,393	0,119	0,468	0,453	0,474	0,957	0,841
1ºT	(-0,354; 0,626)	(-0,112; 0,852)	(-0,083; 0,869)	(-0,624; 0,861)	(-0,233; 1,169)	(-0,242; 1,148)	(-0,509; 1,457)	(0,004; 1,910)**	(-0,085; 1,766)
3ºT	0,411	0,215	0,074	0,652	0,283	0,100	1,121	0,727	0,379
	(-0,014; 0,835)	(-0,200; 0,630)	(-0,345; 0,493)	(0,009; 1,295)**	(-0,322; 0,888)	(-0,511; 0,710)	(0,281; 1,962)**	(-0,093; 1,547)	(-0,432; 1,190)
Masculino									
Adiponectina									
2ºT	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
1ºT	-0,093	-0,069	-0,008	0,058	0,142	0,186	-0,053	0,243	0,255
	(-0,460; 0,275)	(-0,449; 0,311)	(-0,386; 0,370)	(-0,469; 0,584)	(-0,401; 0,684)	(-0,358; 0,731)	(-0,773; 0,667)	(-0,493; 0,980)	(-0,485; 0,994)
3ºT	0,106	0,097	0,097	0,082	0,193	0,152	0,044	0,386	0,479
	(-0,278; 0,491)	(-0,298; 0,492)	(-0,295; 0,489)	(-0,465; 0,630)	(-0,364; 0,750)	(-0,407; 0,712)	(-0,720; 0,808)	(-0,379; 1,151)	(-0,294; 1,251)
Leptina									
2ºT	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*

1°T	-0,191 (-0,535; 0,152)	-0,152 (-0,508; 0,204)	-0,088 (-0,443; 0,267)	-0,094 (-0,585; 0,141)	0,113 (-0,392; 0,617)	0,166 (-0,340; 0,672)	-0,013 (-0,690; 0,665)	0,325 (-0,361; 1,012)	0,288 (-0,403; 0,979)
3°T	0,205 (-0,201; 0,611)	0,151 (-0,275; 0,577)	0,048 (-0,384; 0,481)	0,333 (-0,247; 0,913)	0,374 (-0,234; 0,981)	0,247 (-0,378; 0,871)	0,534 (-0,273; 1,341)	0,857 (0,027; 1,687)**	0,831 (-0,016; 1,677)

Adiponectina: 1° tercil ($\leq 26,004$ $\mu\text{g/ml}$); 2° tercil (26,005 – 34,943 $\mu\text{g/ml}$); 3° tercil ($\geq 34,944$ $\mu\text{g/ml}$)

Leptina: 1° tercil ($\leq 10,618$ ng/ml); 2° tercil (10,619 – 19,706 ng/ml); 3° tercil ($\geq 19,707$ ng/ml)

IMC - Índice de Massa Corporal

β - efeito; IC 95%- Intervalo de Confiança a 95%.

*Referência; ** $p < 0,05$

Modelo 0- Avaliação em bruto (variável categórica); Modelo 1- modelo ajustado para o IMC pré-gravidez (variável categórica) e ganho de peso durante a gravidez (variável categórica); Modelo 2- modelo 1 ajustado para a escolaridade da mãe (variável categórica) e *z-score* do peso ao nascimento ajustado à idade gestacional (variável contínua) e tipo de parto (variável categórica).

9. Bibliografia

Adu-Gyamfi, E.A., Fondjo, L.A., Owiredo, W.K.B.A., Czika, A., Nelson, W., Lamptey, J., Wang, Y-X., Ding, Y-B. 2019. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia. *Cell Biochemistry & Function* **38(1)**:106-117.

Aghoozi, M.F., Tehranian, N., Amerian, M., Fayazi, S., Tehrani, F.R., Hamta, A., Salehin, S. 2018. The Predictive Role of Serum Leptin Levels in Pregnant Mothers in Relation to their Delivery Type. *Preventive Care in Nursing & Midwifery Journal* **8(1)**: 28-35.

Ahrens, W., Moreno, L.A., Marild, S., Molnar, D., Siani, A., Henauw, S., Bohmann, J., Gunther, K., Hadjigeorgiou, C., Lacoviello, L., Lissner, L., Veidebaum, T., Pohlabein, H., Pigeot, I. 2014. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *International Journal of obesity* **38(2)**: S4-14.

Alves, E., Correia, S., Barros, H., Azevedo, A. 2012. Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: a survey after delivery. *International Journal of Public Health* **57(5)**:837-47.

Anim-Nyame, N., Sooranna, S.R., Steer, P.J., Johnson, M.R. 2000. Longitudinal Analysis of Maternal Plasma Leptin Concentrations During Normal Pregnancy and Pre-eclampsia. *Human Reproduction*. **15 (9)**: 2033-2036.

Anusha, K., Hettiaratchi, U. P. K., Athiththan, L. V., Perera, P. P. R. 2017. Inter-relationship of serum leptin levels with selected anthropometric parameters among a non-diabetic population: a cross-sectional study. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. **24(3)**: 551-556.

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimoura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., Kuriyama, H., Nishida, M., Yamashita, S., Okubo, K., Matsubara, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. 1999. Paradoxical decrease of na adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **257(1)**: 79-83.

Ashley-Martin, J., Karaceper, M., Dodds, L., Arbuckle, T.E., Ettinger, A.S., Fraser, W.D., Muckle, G., Monnier, P., Fisher, M., Kuhle, S. 2020. An examination of sex differences in associations between cord blood adipokines and childhood adiposity. *Pediatric Obesity* **15**: e12587.

Atègbo, J-M., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., Dramane, K.L., Moutairou, K., Milled, A., Grissa, A., Jerbi, M., Tabka, Z., Khan, N.A. 2006. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91(10)**:4137-43.

Aye, I.L.M.H., Powell, T.L., Jansson, T. 2013. Review: Adiponectine: The missing link between maternal adiposity, placental transport and fetal growth? *Placenta* **27**:S40-eS45.

- Bagias, C., Sukumar, N., Weldeselassie, Y., Oyeboode, O., Saravanan, P. 2021. Cord blood adipocytokines and body composition in early childhood: A systematic review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **18(4)**: 1897.
- Barker, D.J.P., Eriksson, J.G., Forsén, T., Osmond, C. 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *International Journal of Epidemiology* **31**: 1235-1239.
- Beltrand, J., Nicolescu, R., Kaguelidou, F., Verkauskiene, R., Sibony, O., Chevenne, D., Claris, O., Lévy-Marchal, C. 2009. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *Plos One* **4**:E5343-50.
- Benatti, F.B., Junior, A.H. 2007. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* **13(4)**: 263-269.
- Bidulescu, A., Liu, J., Hickson, D.A., Hairston, K.G., Fox, E.R., Arnett, D.K., Sumner, A.E, Taylor, H.A., Gibbons, G.H. 2013. Gender differences in the association of visceral and subcutaneous adiposity with adiponectin in African Americans: the Jackson Heart Study. *Bmc Cardiovascular Disorders* **13(9)**.
- Boeke, C.E., Mantzoros, C.S., Hughes, M.D., Rifas-Sheryl, L., Villamor, E., Zera, C.A., Gillman, M.W. 2013. Differential associations of leptin with adiposity across early childhood. *Obesity* **21(7)**: 1430-1437.
- Boyne, M. S., Bennett, N.R., Cooper, R.S., Royal-Thomas, T.Y., Bennett, F.I., Luke, A., Wilks, R.J., Forrester, T.E. 2010. Sex-differences in adiponectin levels and body fat distribution: Longitudinal observations in Afro-Jamaicans. *Diabetes Research and Clinical Practice* **90(2)**: 33-6.
- Briana, D.D., Malamitsi-Puchner, A. 2009. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *European Journal of Endocrinology* **160**: 337-347.
- Briana, D.D., Malamitsi-Puchner, A. 2010. The role of adipocytokines in fetal growth. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1205**: 82-87.
- Brisbois, T.D., Farmer, A.P., McCargar, L.J. 2012. Early markers of adult obesity: a review. *Obesity reviews* **13(4)**: 347-367.
- Brunner, S., Schmid, D., Huttinger, K., Much, D., Bruderl, M., Seldmeier, E.-M., Kratzsch, J., Amann-Gassnerl, U., Bader, B., Hauner, H. 2014. Effect of reducing the n-6/n-3 fatty acid ratio on the maternal and fetal leptin axis in relation to infant body composition. *Obesity* **22**: 217–224.
- Bussler, S., Penke, M., Flemming, G., Elhassan, Y.S., Kratzsch, J., Sergejev, E., Lipek, T., Vogel, M., Spielau, U., Korner, A., Giorgis, T., Kiess, W. 2017. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone Reserch in Paediatrics* **88(3-4)**:181-193.

Catalano, P.M., Hoegh, M., Minium, J., Huston-Presley, L., Bernard, S., Kalhan, S., Hauguel-De Mouzon, S. 2006. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* **49(7)**: 1677–85.

Chomotho, S., Wells, J. C. K., Williams, J. E., Lucas, A., Fewtrell, M.S. 2008. Associations between birth weight and later body composition: evidence from the 4-component model. *American Journal of Clinical Nutrition* **88(4)**: 1040-1048.

Cnop, M., Havel, P.J., Utzschneider, K.M., Carr, D.B., Sinha, M.K., Boyko, E.J., Retzlaff, B.M., Knopp, R.H., Brunzell, J.D., Kahn, S.E. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent role of age and sex. *Diabetologia* **46**: 459-469.

Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., Dietz, W.H. 2003. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype. *JAMA Pediatrics* **157(8)**: 821-827.

Correia, S., Rodrigues, T., Barros, H. 2015. Assessing the Effect on Outcomes of Public or Private Provision of prenatal care in Portugal. *Maternal and Child Health Journal* **19(7)**: 1574: 83.

Cortelazzi, D., Corbetta, S., Ronzoni, S., Pelle, F., Marconi, A., Cozzi, V., Cetin, I., Cortelazzi, R., Beck-Peccoz, P., Spada, A. 2007. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology Oxford* **66**: 447–453.

COSI Portugal (2019) Childhood Obesity Surveillance Initiative for Europe (COSI/OMS Europa)

Crane, J. M. G., White, J., Murphy, P., Burrage, L., Hutchens, D. 2009. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* **31(1)**: 28-35.

Daniele, A., Cammarata, R., Masullo, M., Nerone, G., Finamore, F., D'Andrea, M., Pilla, F., Oriani, G. 2003. Analysis of adiponectin gene and comparison of its expression in two different pig breeds. *Obesity* **16**: 1869-1874.

Das, U.G., e Sysyn, G.D. (2004). Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatrics Clinics of North America* **51(3)**: 639-654.

Davis, S.M., Kaar, J.L., Ringham, B.M., Hockett, G.W., Glueck, D.H., Dabelea, D. 2019. Sex differences in infant body composition emerge in the first 5 months of life. *Journal of Pediatric, Endocrinology and metabolism* **32(11)**: 1235-1239.

Direção Geral de Saúde (2017) Obesidade: Otimização da abordagem terapêutica no serviço nacional de saúde, Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável.

- Fenton, T.R., Kim, J.H. 2013 A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* **13**: 59. (z-score e percentis obtidos em: <https://ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/calculators>)
- Ferranti, S.D., Gauvreau, K., Ludwig, D.S., Neufeld., E.J., Newburger, J.W., Rifai N. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. *Circulation* **110(16)**: 2494-7.
- Filho, D.S.C., Aarestrup, F.M. 2009. Obesidade, Adipocitocinas e Gravidez: Uma Atualização da Literatura, Artigo de Revisão. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais* **1(2)**: 62 – 68.
- Fleisch, A.F., Agarwal, N., Roberts, M.D., Han, J.C., Theim, K.R., Vexler, A., Troendle, J., Yanovski, S.Z., Yanovski, J.A. 2007. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **92**: 948–954.
- Fonseca, M.J., Santos, A.C. 2014. Umbilical cord blood adipokines and newborn weight change. *Archives of gynecology and obstetrics*.
- Fonseca, P.C.A., Carvalho, C.A., Carvalho, V.A., Ribeiro, A.Q., Priore, S.E., Franceschini, S.C.C., Vieira, S.A. 2018. Maternal smoking during pregnancy and early development of overweight and growth deficit in children: an analysis of survival. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* **18(2)**: 361-369.
- Fonseca, V.M., Sichieri, R., Moreira, M.E., Moura, A.S. 2004. Early postnatal growth in preterm infants and cord blood leptin. *Journal of Perinatology* **24**:751–756.
- Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I.C., Lima, F.B. 2007. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*. **83(5)**:192–203.
- Franks, P.W., Hanson, R.L., Knowler, W.C., Sievers, M.L., Bennett, P.H., Looker, H.C. 2010. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *New England Journal of Medicine* **362**:485–93.
- Freitas, A.I., Moreira, C., Santos, A.C. 2018. Time trends in prevalence and incidence rates of childhood overweight and obesity in Portugal: Generation XXI birth cohort. *International Journal of Obesity* **43**: 424-427.
- Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R., Ward, A.M. 2012. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta- analysis. *BMJ* **345**: e4759.
- Gadelha, P.S., Cercato, C., Mancini, M.C., Geloneze ,B., Salles, J.E.N., Lima, J.G., Carra, M.K. 2010. Obesidade e Gestação. In: Tratado de Obesidade. AC Farmacêutica, 356-358.
- Gaillard, R., Rurangirwa, A.A., Williams, M.A., Hofman, A., Mackenbach, J.P., Franco, O.H., Steegers, E.A.P., Jaddoe, V.W.V. (2014) Maternal parity, fetal and childhood growth, and cardiometabolic risk factors. *Hypertension* **64 (2)**: 266-74.

Gaio, V., Antunes, L., Barreto, M., Gil, A., Kislaya, I., Namorado, S., Rodrigues, A.P., Santoa, A., Nunes, B., Dias, C.M., 2015. Prevalência de excesso de peso e de obesidade em Portugal: resultados do primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015). Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Ghadge, A.A., Khaire, A.A. 2019. Leptin as a predictive marker of metabolic syndrome. *Cytokine* **121**: 154735.

Goldstein, R.F., Abell, S.K., Ranasinha, S., Misso, M., Boyle, J.A., Black, M.H., Li, N., Hu, G., Corrado, F., Rode, L., Kim, Y.J., Haugen, M., Song, W.O., Kim, M.H., Bogaerts, A., Devlieger, R., Chung, J.H., Teede, H.J. 2017. Association of Gestational Weight Gain with Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* **317(21)**: 2207–2225.

Gonçalves, C. V., Mendoza-Sassi, R. A., Cezar, J. A., Castro, N. B., Bartolomei, A. P. 2012. Índice de massa corporal e ganho de peso gestacional como fatores preditores de complicações e do desfecho da gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro* **34(7)**: 304-309.

Gravena, A.A.F., Sass, A., Marcon, S.S., Pelloso, S.M. 2012. Resultados perinatais em gestações tardias. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* **46(1)**:15-21.

Gulcelik, N.E., Halil, M., Ariogul, S., Usman, A. 2013. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. *Minerva Endocrinol* **38(2)**: 203-10.

Gutaj, P., Sibiak, R., Jankowski, M., Awdi, K., Bryl, R., Mozdziak, P., Kempisty, B., Wender-Ozegowska, E. 2020. The role of the adipokines in the most common gestational complications. *International Journal of Molecular Sciences* **21(24)**: 9408.

Hajimirzaie, S., Samkan, Z., Tehranian, N. 2015. Comparison of Maternal Serum Leptin Levels During the Third Trimester of Pregnancy and Postpartum in the Two Groups of Vaginal Delivery and Caesarean Section. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* **17 (4)**: 274-81.

Happarty, P. 2002. Placental regulation of fatty acids delivery and its effect on fetal growth – a review. *Placenta* **23(A)**: S28–S38.

Hendler, I., Blackwell, S.C., Mehta, S.H., Whitty, J.E., Russell, E., Sorokin, Y., Cotton, D.B. 2005. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **193**: 979–983.

Henson M.C., Castracane, V.D. 2000. Leptin in pregnancy, *Biology of Reproduction* **63(5)**: 1219–1228.

Henson, M.C., Castracane, V.D. 2006. Leptin in pregnancy: an update. *Biology of Reproduction* **74(2)**:218– 29.

Hermansson, H., Hoppu, U., Isolauri, E. 2014. Elective caesarean section is associated with low adiponectin levels in cord blood. *Neonatology* **105**: 172–174.

Herse, F., Youpeng, B., Staff, A.C., Yong-Meid, J., Dechend, R., Rong, Z. 2009. Circulating and uteroplacental adipocytokine concentrations in preeclampsia. *Reproduction Science* **16**: 584–590.

Huang, K.-C., Lue, B.-H., Yen, R.-F., Shen, C.G., Ho, S.-R., Tai, T.-Y., Yang, W.-S. 2012. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obesity Research* **12(1)**: 119-23.

Inami, I., Okada, T., Fujita, H., Makimoto, M., Hosono, S., Minato, M., Takahashi, S., Harada, K., Yamamoto, T. 2007. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatric Research* **61(5)**: 604-6.

Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. 2009. *Weight Gain during Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, Rasmussen, K.M., Yaktine, A.L. National Academies Press: Washington, DC, USA.

Jaquet. D., Deghmoun. S., Chevenne. D., Collin. D., Czernichow. P., Levy-Marchal. C. 2005 Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* **48**: 849– 855.

Johnson, M.S., Huang, T.T., Figueroa-Colon, R., Dwyer, J.H., Goran, M.I. 2001. Influence of leptin on changes in body fat during growth in African American and white children. *Obesity Reserach* **9**:593–598.

Kamoda, T., Saitoh, H., Saito, M., Sugiura, M., Matsui, A. 2004. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatric Research* **56**: 690–693.

Karakosta, P., Georgiou, V., Fthenou, E., Papadopoulou, E., Roumeliotaki, T., Margioris, A., Castanas, E., Kampa, M., Kogevinas, M., Chatzi, L. 2013. Maternal weight status, cord blood leptin and fetal growth: a prospective mother-child cohort study (Rhea study). *Pediatric Perinatal Epidemiology* **27(5)**: 461-71.

Karakosta, P., Roumeliotaki, T., Chalkiadaki, G., Sarri, K., Vassilaki, M., Venihaki, M., Malliaraki, N., Kampab, M., Castanas, E., Kogevinas, M., Mantzoros, C., Chatzi, L. 2016. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism* **65(6)**: 874–882.

Karlsson, A-K., Kullberg, J., Stokland, E., Allvin, K., Gronowitz, E., Svensson, P-A., Dahlgren, J. 2013. Measurements of total and regional body composition in preschool children: a comparison of MRI, DXA, and Anthropometric Data. *Obesity* **21(5)**: 1018-1024.

Kasacka, I., Piotrowska, Ż., Niezgodą, M., Łebkowski, W. 2019. Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **34(11)**: 1922-1928.

Kataoka, M.C., Carvalheira, A.P.P., Ferrari, A.P., Malta, M.B., Carvalhaes, M-A.B.L., Parada, C.M.G.L. 2018. Smoking during pregnancy and harm reduction in birth weight: a cross-sectional study, *BMC Pregnancy and Childbirth* **18(1)**: 67.

Kayemba-Kay's, S., Geary, M.P.P., Pringle, J., Rodeck, C.H., Kingdom, J.C.P., Hindmarsh, P.C. 2008. Gender, smoking during pregnancy and gestational age influence cord leptin concentrations in newborn infants. *European Journal of Endocrinology* **159(3)**: 217–224.

Kelesidis, I., Mantzoros, C.S. 2006. Leptin and Its Emerging Role in Children and Adolescents. *Clinical Pediatric Endocrinology* **15 (1)**: 1-14.

Kelly, A.C., Powell, T.L., Jansson, T. 2020. Placental function in maternal obesity. *Clinical Science London* **134(8)**: 961-984.

Kennedy, A., Gettys, T.W., Watson, P., Wallace, P., Ganaway, E., Pan, Q., Garvey, W.T. 1997. The metabolic significance of leptin in humans: Gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, expenditure energy. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* **82(4)**: 1293-1300.

Kershaw, E.E., Flier, J.S. 2004. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **89(6)**:2548-56.

Klok, M.D., Jakobsdottir, S., Drent, M.L. 2007. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews* **8(1)**: 21-34.

Körner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., Kiess, W. 2007. New predictors of the metabolic syndrome in children – role of adipocytokines. *Pediatric Research* **61 (6)**: 640-645.

Körner, A., Wabitsch, M., Seidel, B., Fischer-Posovszky, P., Berthold, A., Stumvoll, M., Bluher, M., Kratzsch, J., Kiess, W. 2005. Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **18;337(2)**: 540–50.

Kotani, Y., Yokota, I., Kitamura, S., Matsuda, J., Naito, E., Kuroda, Y. 2004. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clinical Endocrinology (Oxford)* **61(4)**: 418–23.

Larsen, P.S., Kamper-Jorgensen, M., Adamson, A., Barros, H., Bonde, J.P., Brescianini, S., Brophy, S., Casas, M., Charles, M.A., Devereux, G., Eggesbø, M., Fantini, M.P., Frey, U., Gehring, U., Grazuleviciene, R., Henriksen, T.B., Hertz-Picciotto, I., Heude, B., Hryhorczuk, D.O., Inskip, H., Jaddoe, V.W.V., Lawlor, D.B., Ludvigsson, J., Kelleher, C., Wieland Kiess, Koletzko, B., Kuehni, C.E., Kull, I., Kyhl, H.B., Magnus, P., Momas, I., Murray, D., Pekkanen, J., Polanska, K., Porta, D., Poulsen, G., Richiardi, L., Roeleveld, N., Skovgaard, A.M., Sram, R.J., Strandberg-Larsen, K., Thijs, C., Eijsden, M.V., Wright, J., Vrijheid, M., Andersen, A.M.N. 2013. Pregnancy and birth

cohort resources in europe: a large opportunity for aetiological child health research. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 27(4):393-414.

Lecke, S.B., Morsch, D.M., Spritzer, P.M. 2011. Leptin and adiponectin in the female life course, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 44(5): 381-387

Lekva, T., Roland, M.C.P., Michelsen, A.E., Friis, C.M., Aukrust, P., Bollerslev, J., Henriksen, T., Ueland, T. 2017. Large Reduction in Adiponectin During Pregnancy Is Associated With Large-for-Gestational-Age Newborns. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford* 102(7): 2552–2559.

Lepercq, J., Cauzac, M., Lahlou, J., Timsit, J., Girard, J., Auwerx, J., Mouzon, S.H. 1998. Overexpression of Placental Leptin in Diabetic Pregnancies: A Critical Role for Insulin. *Diabetes. American Diabetes Association* 47 (5): 847-850.

Lepercq, J., Guerre-Millo, M., André, J., Caüzac, M., Hauguel-de Mouzon S. 2003. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecologic Obstetric Investigation* 55(3):151–5.

Li, Ling-Jun., Rifas-Shiman, S.L., Aris, I. M., Young, J.G., Mantzoros, C., Hivert, M-F., Oken, E. 2018. Associations of Maternal and Cord Blood Adipokines with Offspring Adiposity in Project Viva: Is there an interation with child age?. *International Journal of Obesity* 42(4): 608: 617.

Logan, C.A., Bornemann, R., Koenig, W., Reister, F., Walter, V., Fantuzzi, G., Weyermann, M., Brenner, H., Genuneit, J., Rothenbacher, D. 2017. Gestational Weight Gain and Fetal-Maternal Adiponectin, Leptin, and CRP: results of two birth cohorts studies. *Scientific Reports* 7:41847.

Logan, C.A., Thiel, L., Bornemann, R., Koenig, W., Reister, F., Brenner, H., Rothenbacher, D., Genuneit, J. 2016. Delivery Mode, Duration of Labor, and Cord Blood Adiponectin, Leptin, and C-Reactive Protein: Results of the Population-Based Ulm Birth Cohort Studies. *PLoS ONE* 11: e0149918.

Lopes, C., Torres, D., Oliveira, A., Severo, M., Alarcão, V., Guiomar, S., Mota, J., Teixeira, P., Rodrigues, S., Lobato, L., Magalhães, V., Correia, D., Pizarro, A., Marques, A., Vilela, S., Oliveira, L., Nicola, P., Soares, S., Ramos, E. 2017. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016. Relatório de resultados. Universidade do Porto.

Madi, J.M., Rombaldi, R.L., Filho, P.F.O., Araújo, B.F., Zatti, H., Madi, S.R.C. Maternal and perinatal factors related to fetal macrosomia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 28(4): 232-7.

Magalhães, E.S.S., Méio, M.D.B.B., Peixoto-Filho, F.M., Gonzalez, S., Costa, A.C.C., Moreira, M.E.L. 2020. Pregnancy-induced hypertension, preterm birth, and cord blood adipokine levels. *European Journal of Pediatrics* 179(8): 1239-1246.

Makarova, E.N., Chepeleva, E.V., Panchenko, P.E., Bazhan, N.M. 2013. Influence of abnormally high leptin levels during pregnancy on metabolic phenotypes in progeny mice.

American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology **305**: 11.

Malgorzata, S., Dmoch-Gajzlerska. E., Mazurkiewicz, B., Gajzlerska- Majewska, W. 2019. Maternal Serum and Cord Blood Leptin Concentrations at delivery. *Plos One* **14(11)**: e0224863.

Mantzoros, C.S., Rifas-Shiman, S.L., Williams, C.J., Fargnoli, J.L., Kelesidis, T., Gilman, M.W. 2009. Cord Blood Leptin and Adiponectin as Predictors of Adiposity in Children at 3 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics* **123(2)**:682-689.

Marchini, G., Fried, G., Ostlund, E., Hagenas, L. 1998. Plasma leptin in infants: Relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* **101**:429-32.

Martos-Moreno, G.A., Barrios, V., Saenz de Pipaon, M., Pozo, J., Dorransoro, I., Martinez-Biarge, M., Quero, J., Argente J. 2009. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *European Journal of Endocrinology* **161(3)**:381-9.

Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., Nakao, K. 1997. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Medicine*. **3(9)**:1029-33.

Matijasevich, A., Victora, C.G., Lawlor, D.A., Golding, J., Menezes, A.M.B., Araújo, C.L., Barros, A.J.D., Santos, I.S., Barros, F.C., Smith, G.D. 2012. Association of socioeconomic position with maternal pregnancy and infant health outcomes in birth cohort studies from Brazil and the UK. *Journal of Epidemiology and Community Health* **66(2)**: 127-135.

Maveli, T. M., Sindgikar, S.P., Shenoy, R.D., Kathyayani, P., Shetty, S. 2015. Influences of Birth Weight, Gender, and Pregnancy Induced Hypertension on Cord Blood Leptin in Growth Restricted and Normal Neonates. *Journal of Clinical Neonatology* **4(4)**: 256-259.

Mazaki-Tovi, S., Kanety, H., Pariente, C., Hemi, R., Wiser, A., Schiff, E., Sivan, E. 2007. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *Journal of Perinatology* **27**: 77-81.

Mazaki-Tovi, S., Romero, R., Vaisbuch, E., Kusanovic, J.P., Erez, O., Gotsch, F., Chaiworapongsa, T., Than, N.G., Kim, S.K., Nhan-Chang, C.L., Jodicke, C., Pacora, P., Yeo, L., Dong, Z., Yoon, B.H., Hassan, S.S., Mittal, P. 2009. Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine* **37**:349-363.

McDonald, S.D., Walker, M., Perkins, S.L., Beyene, J., Murphy, K., Gibb, W., Ohlsson, A. 2006. The effect of tobacco exposure on the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **113(11)**: 1289-1295.

Mehta, S.H. 2008. Nutrition and Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **51(2)**: 409-418.

- Meyer, D.M., Brei, C., Stecher, L., Much, D., Brunner, S., Hauner, H. 2017. Cord blood and child plasma adiponectin levels in relation to childhood obesity risk and fat distribution up to 5 y. *Pediatric Res.* **81**: 745.
- Meyer, D.M., Brei, C., Stecher, L., Much, D., Brunner, S., Hauner, H. 2018. Leptin in Maternal Plasma and Cord Blood as a Predictor of Offspring Adiposity at 5 Years: A Follow-up Study. *Obesity* **26**: 279–283.
- Misra, V.K., Trudeau, S. 2010. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* **19(2)**: 416–21.
- Nishisawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H., Matsuda, M., Kondo, H., Furuyama, N., Kihara, S., Nakamura, T., Tochino, Y., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. 2004. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* **51**(2734-41.).
- Nohr, E.A., Vaeth, M., Baker, J.L., Sorensen, T.I., Olsen, J., Rasmussen, K.M. 2008. Combined associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition* **87(6)**: 1750–9.
- Ødegård, R.A., Vatten, L.J., Nilsen, S.T., Salvesen, K.A., Austgulen, R. 2002. Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **186(3)**:427-432.
- Ogland, B., Romundstad, P.R., Vefring, H., Forman, M.R., Nilsen, S.T., Vatten, L.J. 2010. Preeclampsia and adiponectin in cord blood. *Hormone Research in Pediatrics* **74(2)**: 92–7.
- Ong, K.K., Ahmed, M.L., Sherriff, A., Woods, K.A., Watts, A., Golding, J., Dunger, D.B. 1999. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **84(3)**:1145–8.
- Ostlund, R.E., Yang, J.W., Klein, S., Gingerich, R. 1996. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* **81(11)**: 3909-3913.
- Ouyang, Y., Chen, H., Chen, H. 2007. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* **98**:110–114.
- Padez, C., Mourão I., Moreira, P., Rosado, V. 2005. Prevalence and risk factors for overweight and obesity in Portuguese children. Departamento de Antropologia, Universidade de Coimbra, Portugal. *Acta Pediatrica* **94 (11)**: 1550-1557.
- Parker, M., Rifas-Shiman, S.L., Belfort, M.B., Taveras, E.M., Oken, E., Mantzoros, C., Gillman M.W. 2011. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *Journal of Pediatrics* **158**: 227–233.

- Patro-Małysza, J., Trojnar, M., Skórzyn´ska-Dziduszko, K.E., Kimber-Trojnar, Z., Darmochwał-Kolarz, D., Czuba, M., Leszczyn´ska-Gorzelał, B. 2019. Leptin and Ghrelin in Excessive Gestational Weight Gain—Association between Mothers and Offspring, *International Journal of Molecular Sciences* **20(10)**: 2398.
- Pereira, V., Rodrigues C., Cortez, F. 2019. Fatores genéticos, epigenómicos, metagenómicos e cronobiológicos da obesidade. *Acta Portuguesa de Nutrição – Associação Portuguesa de Nutrição* **17**:22-26.
- Perez-Perez, A., Toro, A., Vilarino-Garcia, T., Maymo, J., Guadix, P., Duenas, J.L., Fernandez-Sanchez, M., Varone, C., Sanchez-Margalet, V. 2017. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **22(2)**: 716-727.
- Pérez-Pérez, A., Vilariño-García, T., Guadix, P., Dueñas, J.L., Sánchez-Margalet, V. 2020. Leptina and Nutrition in Gestational Diabetes. *Nutrients* **12**:1970.
- Petry, C.J., Hales, C.N. 2000. Long-term effects on offspring of intrauterine exposure to deficits in nutrition. *Human Reproduction Update* **6(6)**: 578-86.
- Pinto, E.C.B. 2010. Fetal growth and dietary intake during pregnancy: results of porto birth cohort, Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
- Plowden, T.C., Zarek, S.M., Rafique, S., Sjaarda, L.A., Schisterman, E.F., Silver, R.M., Yeung, E.H., Radin, R., Hinkle, S.N., Galai, N., Mumford, S.L. 2020. Preconception leptin levels and pregnancy outcomes: A prospective cohort study. *Obesity Science and Practice* **6(2)**: 181–188.
- Poniedziałek-Czajkowska, E., Mierzynski, R., Dluski, D., Leszczynska-Gorzelał, B. 2019. Adipokines and Endothelium Dysfunction Markers in Pregnant Women with Gestational Hypertension. *International Journal of Hypertension*.
- Pyrzak, B., Ruminska, M., Popko, K., Demkow, U. 2010. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *European Journal of Medical Research* **15(2)**: 147-151.
- Ramsay, J.E., Jamieson, N., Greer, I.A., Sattar, N. 2003. Paradoxical Elevation in Adiponectin Concentrations in Women with Preeclampsia. *Hypertension* **42**: 891–894.
- Rasouli, N. A. Kern, P. 2008. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93 (1)**: S64-S73.
- Ribeiro, A.M., Lima, M.C., Lira, P.I.C., Silva, G.A.P. 2015. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual?. *Revista Paulista Pediatria* **33(3)**:340-348.
- Rossi, C.E., Vasconcelos, F.A.G. (2010) Peso ao nascer e obesidade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Epidemiologia* **13(2)**: 246-258.

- Ruchat, S-M., Hivert, M-F., Bouchard, L. 2013. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutrition Reviews* **71(1)**: S88-94.
- Savoye, M., Dziura, J., Castle, J., DiPietro, L., Tamborlane, W.V., Caprio, S. 2002. Importance of plasma leptin in predicting future weight gain in obese children: a two-and-a-half-year longitudinal study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* **26**: 942–946.
- Schneider, C.R., Catalano, P.M., Biggio, J.R., Gower, B.A., Chandler-Laney, P.C. 2018. Associations of neonatal adiponectin and leptin with growth and body composition in African American infants. *Pediatric Obes.* **13**: 485–491.
- Silva, L.M., Jansen, P.W., Steegers, E.A.P., Jaddoe, V.W.V., Arends, L.R., Tiemeier, H., Verhulst, F.C., A Moll, H., Hofman, A., Mackenbach, J.P., Raat, H. 2010. Mother’s educational level and fetal growth: the genesis of health inequalities. *International Journal of Epidemiology* **39(5)**:1250–1261.
- Simpson, J., Smith, A., Frase, A., Sattar, N., Lindsay, R.S., Ring, S.M., Tilling, K., Smith, G.D., Lawlor, D.A., Nelson, S.M. 2017- Programming of adiposity in childhood and adolescence: associations with birth weight and cord blood adipokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **102 (2)**: 499-506.
- Sirico, F., Bianco, A., D’Alicandro, G., Castaldo, C., Montagnani, S., Spera, R., Di Meglio, F., Nurzynska, D. 2018. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis, *Childhood Obesity* **14(4)**: 207-217.
- Sousa, M., Brás-Silva, C., Leite-Moreira, A. 2009. O papel da leptina na regulação da homeostasia energética, *Acta Medica Portuguesa* **22(3)**: 291-298.
- Soares, S., López-Cheda, A., Santos, A.C., Barros, H., Fraga, S. 2020. How do early socioeconomic circumstances impact inflammatory trajectories? Findings from Generation XXI. *Psychoneuroendocrinology* **119**:104755.
- Spranger, J., Kroke, A, Mohlig, M., Bergmann, M.M., Ristow, M., Boeing, H., Pfeiffer, A.F.H. 2003. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* **361(9353)**: 226-8.
- Staiano, A.E., Broyles, S.T., Gupta, A.K., Katzmarzyk, P.T. 2013. Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity* **21(6)**: 1251-1255.
- Stefaniak, M., Dmoch-Gajzlerska, E., Mazurkiewicz, B., Gajzlerska-Majewska, W. 2019. Maternal serum and cord blood leptin concentrations at delivery, *Plos One*.
- Steinbrekera, B., Colaizy, T.T., Vasilakos, L.K., Johnson, K.J., Santillan, D.A., Haskell, S.E., Roghair, R.D. 2019. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatric Research* **85**: 1016 – 1023.

Tenório, M.C., Mello, C.S., Santos, J.C., Oliveira, A.C. 2019. Comparação da adequação do peso ao nascer para idade gestacional segundo diferentes curvas de crescimento intrauterino. *Revista Brasileira Saúde Materno Infantil* **19 (4)**: 941-946.

Terrazan, A.C., Procianoy, R.S., Silveira, R.C. 2014. Neonatal cord blood adiponectin and insulin levels in very low birth weight preterm and healthy full-term infants. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Medicine* **27(6)**: 616-20.

Terres, N. G., Pinheiro, R. T., Horta, B. L., Pinheiro, K.A.T., Horta, L.L. 2006. Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. *Revista de Saúde Pública* **40(4)**: 627-33.

Tsai, P.J., Yu, C.H., Hsu, S.P., Lee, Y.H., Chiou, C.H., Hsu, Y.W., Ho, S.C., Chu, C-H. 2004. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clinical Endocrinology* **61(1)**: 88-93.

Tu, S., Wang, A-L., Tan, M-Z., Lu, J-H., He, J-R., Shen, S-Y., Wei, D-M., Lu, M-S., Yeung, S.L.A., Xia, H-M., Qiu, X. 2019. Family socioeconomic position and abnormal birth weight: evidence from a Chinese birth cohort. *World Journal of Pediatrics* **15(5)**:483-491.

Uwaezuoke, S.N., Eneh, C.I., Ndu, I.K. 2017. Relationship Between Exclusive Breastfeeding and Lower Risk of Childhood Obesity. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* **1-7**.

Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T.S., Tamborlane, W.V., Taksali, S.E., Yeckel, C.W., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, R.S., Caprio, S. 2004. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine* **350(23)**: 2362-74.

Woods, S.C., Seeley, R.J., Porte Jr, D., Schwartz, M.W. 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* **280(5368)**: 1378-83.

World Health Organization (2006) Child Growth Standards.

WHO (World Health Organization). 1991. Maternal anthropometry for prediction of pregnancy outcomes: Memorandum from a USAID/ WHO/ PAHO/ MotherCare meeting. *Bulletin of the World Health Organization* **69(5)**: 10.

WHO (World Health Organization), 2011.WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.

Xiao, W-Q., He, J-R., Shen, S-Y., Lu, J-H., Kuang, Y-S., Wei, X-L., Qiu, X. 2020. Maternal circulating leptin profile during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice* **161**:108041.

Yanai, H., Yoshida, H. 2019. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International Journal of Molecular Science* **20**: 1190.

Yang, M.N., Chiu, H-C., Wang, W-J., Fang, F., Zhang, G-H., Zhu, H., Zhang, L., Zhang, D-L., Du, Q., He, H., Huang, R., Liu, X., Li, F., Zhang, J., Ouyang, F., Hua, Z., Luo, Z-C. 2020. Sex dimorphism in the associations of gestational diabetes with cord blood adiponectin and retinol-binding protein 4. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 8(1): e001310.

Yura S., Sagawa N., Mise H., Mori, T., Masuzaki, H., Ogawa, Y., Nakao, K. 1998. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **178(5)**: 926-30.

Zimmet, P., Alberti, K. G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., Caprio, S., IDF Consensus Group. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* **8**: 299–306.