

# Tinjauan Literatur : Stunting Saat Balita sebagai Salah Satu Faktor Risiko Penyakit Tidak Menular di Masa Depan

## *Literature Review: Stunting in Early Childhood as a Risk Factor for Non-Communicable Diseases in the Future*

Henny Kurniati<sup>a</sup>, Ratna Djuwita<sup>b\*</sup>, Maulidya Istiqfani<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Program Magister Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Kampus UI Depok, Indonesia

<sup>b</sup> Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Lantai 1 Gedung A, Kampus UI Depok, Indonesia

<sup>c</sup> Pusat Informasi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Kampus UI Depok, Indonesia

### ABSTRAK

Seseorang yang mengalami stunting saat balita cenderung memiliki tubuh yang lebih pendek dan memiliki risiko efek jangka panjang, yaitu menderita penyakit kronis yang berkaitan dengan gizi, rentan terhadap penumpukan lemak tubuh, serta berisiko menderita diabetes melitus karena resistensi insulin dan beberapa penyakit tidak menular seperti hipertensi dan stroke. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menelaah secara ilmiah efek stunting yang terjadi pada seseorang saat balita terhadap penyakit tidak menular saat dewasa. Penelitian ini merupakan *literature review* dengan metode PICO (*population, intervention, comparators and outcome*). Database elektronik yang digunakan adalah *Embase, Proquest dan lib.ui* didapatkan sebanyak lima artikel dan satu tugas akhir (tesis) setelah melalui tahapan eksklusi berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan. Usia anak yang dijadikan sampel dalam setiap studi berkisar dua sampai lima tahun. Hasil telaah ilmiah dari lima artikel dan satu tugas akhir yang sesuai dengan kriteria inklusi, menunjukkan bahwa seseorang yang mengalami stunting saat balita memiliki risiko kegemukan atau obesitas. Adanya fase *catch up growth* untuk mengejar ketertinggalan pertumbuhan dan resistensi insulin sehingga rentan terhadap penumpukan lemak tubuh. Stunting yang dialami seseorang pada saat balita dapat menjadi salah satu faktor seseorang menderita penyakit kronis yang berkaitan dengan gizi dan penyakit tidak menular lainnya karena adanya peningkatan adipositas dan penumpukan lemak tubuh. Perlu dilakukan telaah lebih mendalam pada penelitian selanjutnya terkait efek genetik dan perubahan hormon pada masa remaja karena pada masa ini seseorang mengalami fase pubertas dan dapat mempengaruhi risiko obesitas dan hipertensi di masa dewasa.

**Kata kunci:** Stunting, Balita, Faktor Risiko, Penyakit Tidak Menular, Literatur Review

### Pendahuluan

Pada tahun 2020, sebanyak 149,2 juta anak yang berusia dibawah lima tahun menderita stunting, 45,4 juta menderita *wasting*, dan 38,9 menderita *overweight*.<sup>1</sup> Sementara, berdasarkan Survei Status Gizi Balita Indonesia (SSGBI) juga menyatakan bahwa prevalensi stunting pada tahun 2021 mencapai 24,4% di Indoensia.<sup>2</sup> Persentase tersebut masih relatif tinggi jika dibandingkan dengan prevalensi stunting secara global pada tahun 2020 yakni sebesar 22%.<sup>1</sup> Stunting

### ABSTRACT

Someone stunted in early childhood has a shorter body and long-term effects, such as being risky of chronic nutrition diseases, then susceptible to body fat accumulation, diabetes mellitus caused by insulin resistance, and other non-communicable diseases, like hypertension and stroke. Therefore, this research was conducted to a identify scientific review of the risks to someone stunted in early childhood. This study is a literature review using the PICO (*population, intervention, comparators and outcome*) method. *Embase, Proquest, and lib.ui* are online databases used in this research. There were five articles and one Thesis after going through the exclusion based on criteria. The average age of the children in each study ranged from two to five years. The results of a scientific review of research in five articles and one Thesis with full text and by the established inclusion criteria show that someone who is stunted has a risk of being overweight or obese, due to "the catch-up growth phase" at someone who stunted to pursue the lag on growth and insulin resistance, so that it is easy for the accumulation of body fat. Stunting in early childhood can be a factor in a person suffering from chronic diseases and other non-communicable diseases due to increased adiposity and accumulation of body fat. Another research is needed to give some evidences about genetic effects and hormonal changes in adolescence because, at this time, a person experiences the puberty phase, and can affect the risk of obesity and hypertension in adulthood

**Key words:** Stunting, Childhood, Risk Factor, Non-communicable disease, Literature Review

saat balita memberikan efek jangka panjang pada seseorang terutama risiko penambahan berat badan berlebihan di kemudian hari, rentan terhadap penumpukan lemak tubuh, resistensi insulin yang berakibat pada risiko diabetes melitus serta peningkatan risiko penyakit kronis terkait gizi saat dewasa.<sup>3,4</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa anak yang memiliki tubuh pendek berisiko menderita

\*Korespondensi: Ratna Djuwita , Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Gd. A Lt. 1 Kampus UI Depok. Email: ratna-dj@ui.ac.id

penyakit tidak menular seperti hipertensi, diabetes, stroke dan penyakit lainnya karena dipengaruhi oleh faktor genetik.<sup>5,6</sup> Namun, beberapa dekade terakhir ditemukan penelitian bahwa kondisi tersebut juga dapat dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan interaksi antara faktor genetik dan faktor non genetik pada seribu hari pertama kehidupan seseorang.<sup>7</sup> Adanya fenomena *catch up growth*, yaitu suatu peningkatan pertumbuhan yang terjadi pada anak-anak setelah periode keterlambatan pertumbuhan, saat penyebab keterlambatan tersebut diminimalisir atau dihilangkan.<sup>8</sup> *Catch up growth* pada anak yang stunting memperlihatkan bahwa pada saat masa remajanya terjadi percepatan pertumbuhan.<sup>9</sup> Kenaikan berat badan terlalu cepat pada periode ini juga menimbulkan risiko obesitas.<sup>10,11</sup>

Berdasarkan penelitian dari data *The Lancet Series on Maternal and Child Undernutrition* menunjukkan bahwa berat badan lahir rendah yang memiliki korelasi kuat dengan panjang badan dan kekurangan gizi pada masa anak-anak, merupakan faktor risiko dalam peningkatan konsentrasi glukosa saat masa dewasa.<sup>12</sup> Homeostasis glukosa sangat penting dalam keberhasilan adaptasi terhadap stunting.<sup>13</sup> Di otak, glukosa obligat dapat beradaptasi dengan keton, sehingga kadar gula darah dapat dipertahankan.<sup>13</sup> Peningkatan glukoneogenesis sebagian dirangsang oleh kortisol.<sup>13</sup> Namun, pada kasus balita stunting terjadi resistensi insulin.<sup>14</sup> Kadar kortisol dan hormon pertumbuhan yang meningkat menjadi berlawanan terhadap peningkatan insulin.<sup>13,14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Martins et al, menunjukkan adanya perubahan hormon insulin pada remaja laki-laki dan perempuan yang stunting, dimana rendahnya kadar insulin seiring dengan rendahnya fungsi sel beta berdasarkan penilaian *homestasis model assessment-B* (HOMA-B).<sup>15</sup> HOMA-B merupakan suatu indeks penilaian terhadap fungsi sekresi insulin yang digunakan dalam mengevaluasi fungsi sel beta pada pankreas.<sup>16</sup> Sel beta yang rendah diakibatkan karena kekurangan gizi dan menjadi konsekuensi dari peningkatan kadar glukokortikoid.<sup>17</sup> Kadar glukokortikoid normal diperlukan untuk memastikan perkembangan dan pemeliharaan pankreas serta perluasan massa sel beta selama periode perkembangan pada masa anak-anak.<sup>17</sup> Disaat yang bersamaan, HOMA-S yang berperan sebagai evaluasi terhadap sensitivitas insulin secara signifikan lebih besar.<sup>15</sup> Peningkatan sensitivitas insulin disebabkan oleh jumlah reseptor insulin perifer yang lebih tinggi, terutama pada jaringan adiposa dan otot.<sup>15</sup> Rendahnya sel otot menyebabkan proporsi massa lemak menjadi lebih tinggi, sehingga dapat memicu terjadi resistensi insulin.<sup>18</sup> Sel lemak sendiri masih bertambah sampai

dewasa dan setelah dewasa jumlah sel lemak tetap sama.<sup>18</sup>

Tingginya prevalensi hipertensi sebesar 21% ditemukan pada orang dewasa dengan gizi stunting saat masa balita.<sup>19,20</sup> Mekanisme patologis antara BBLR dan hipertensi merupakan mekanisme multifaktoral dan termasuk pengurangan jumlah nefron (massa ginjal) yang berkaitan dengan pertumbuhan janin yang terhambat, faktor genetik, hiperaktivitas saraf simpatis, disfungsi endotel, defisiensi elastin, resistensi insulin, konsentrasi glukokortikoid plasma yang tinggi dan aktivasi sistem renin-angiotensin.<sup>21</sup> Menurut penelitian yang dilakukan Franco et al menjelaskan bahwa adanya perubahan yang kecil dalam sistem renin-angiotensin pada anak-anak sesuai usia mereka.<sup>22</sup> Franco et al menyelidiki kadar plasma ACE (*angiotensin-converting enzyme*), angiotensin dan katekolamin pada anak-anak yang berusia 8 sampai 13 tahun yang berfungsi untuk menentukan korelasi antara kadar plasma dan berat lahir serta tekanan darah.<sup>22</sup>

Penelitian yang dilakukan Fernandes et al juga menjelaskan adanya peningkatan prevalensi hipertensi pada sekelompok remaja dengan malnutrisi.<sup>23</sup> *Angiotensin converting enzyme* (ACE) memiliki peran kunci dalam regulasi tekanan darah perifer dan diidentifikasi sebagai faktor risiko utama penyakit kardiovaskular.<sup>24</sup> Berdasarkan hasil dari sebuah studi eksperimental, malnutrisi intrauterin dapat meningkatkan tekanan darah.<sup>25</sup> Hal ini dikarenakan adanya aktivasi RAS<sup>26,27</sup>, perubahan struktur vaskular, fungsi dan kepatuhan<sup>28</sup>, peningkatan sensitivitas insulin<sup>28</sup> dan pengurangan jumlah nefron (massa ginjal) terkait dengan gangguan pertumbuhan pada janin.<sup>29</sup>

Malnutrisi merupakan salah satu faktor yang berkaitan dengan efek glukokortikoid pada masa anak-anak.<sup>30</sup> Malnutrisi pada masa anak-anak dapat meningkatkan kadar glukokortikoid yang bekerja pada reseptor otot polos, mendorong masuknya natrium dan kalsium ke dalam sel serta menyebabkan vasokonstriksi.<sup>30</sup> Secara tidak langsung, glukokortikoid dapat memberikan efek vasokonstriksi angiotensin II (AII) dengan meningkatkan jumlah reseptor AII dan merangsang sintesis angiotensinogen di hati.<sup>31</sup> Faktor yang berkontribusi lainnya adalah ekspresi protein urin yang lebih besar dari tiga isoform ACE yang diamati pada kelompok anak-anak dengan pertumbuhan yang terhambat.<sup>32</sup> Adanya 90-kDa ACE dalam urin anak-anak dengan pertumbuhan terhambat menunjukkan bahwa anak-anak tersebut memiliki hipertensi di masa depan.<sup>32</sup>

Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa stunting menyebabkan peningkatan risiko obesitas.<sup>19</sup> Obesitas meningkat

secara signifikan tidak hanya di negara maju, tetapi juga di negara berkembang seperti Brazil terutama pada masyarakat menengah ke bawah.<sup>19</sup> Stunting juga menyebabkan serangkaian perubahan jangka panjang seperti pengeluaran energi yang lebih rendah, kerentanan lebih tinggi terhadap efek diet tinggi lemak, oksidasi lemak rendah dan gangguan regulasi metabolisme makanan.<sup>33</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sichieri et al. di kota Rio de Janeiro menemukan bahwa stunting berkaitan dengan risiko obesitas dan kegemukan pada wanita.<sup>34</sup> Penelitian yang dilakukan di Senegal juga menunjukkan bahwa anak perempuan memiliki lemak subkutan lebih sedikit dan indeks massa tubuh lebih rendah dibandingkan anak-anak yang tidak stunting.<sup>35</sup> Variasi lemak subkutan di dalam tubuh menunjukkan akresi yang lebih besar di bagian bisep dan subskapular pada anak perempuan yang stunting dibandingkan dengan anak perempuan yang tidak stunting.<sup>35</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, banyak temuan epidemiologi dari berbagai penelitian di dunia yang menjelaskan bahwa risiko stunting dapat menyebabkan peningkatan penyakit tidak menular di masa depan sementara prevalensi penyakit tidak menular yang disebabkan oleh faktor lain juga meningkat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menelaah secara ilmiah efek stunting yang terjadi pada seseorang saat balita terhadap penyakit tidak menular saat dewasa dari berbagai penelitian, baik secara nasional maupun global yang telah disaring secara sistematis berdasarkan kriteria yang berhubungan dengan topik penelitian.

## Metode

Penelitian ini merupakan *literature review* menggunakan metode PICO (*population, intervention, comparators and outcome*). Sementara penulisan hasil review artikel dalam penelitian ini menggunakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)<sup>36</sup> dan melalui empat tahapan; identifikasi, skrining, kelayakan dan hasil yang diterima. Penelusuran literatur dilakukan dengan mengakses *database* elektronik yang bersumber dari *Embase, Proquest dan lib.ui*. Pencarian dibatasi pada artikel dan tugas akhir yang terbit di tahun 2002 sampai 2022. *Embase, Proquest dan lib.ui* merupakan *database* skala besar yang memiliki lebih banyak *academic journal* dan *current article*. Pada tahap awal, peneliti menetapkan pencarian pada mesin pencarian elektronik dengan menggunakan kata kunci “*childhood*”, “*stunting*” OR “*stunted*” OR “*chronic malnutrition*” OR “*malnutrition*”, “*non communicable disease*” OR “*obesity*” OR “*diabetes mellitus*” OR “*hypertension*”.

**Tabel 1. The Population, Intervention, Comparators, and Outcome**

| Population                     | Interventions        | Comparators        | Outcome                                    |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------------|
| Balita usia 24 sampai 59 bulan | Stunting saat balita | Status gizi normal | Hipertensi<br>Diabetes melitus<br>Obesitas |

Literatur yang dipilih adalah artikel dan tugas akhir yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu 1) artikel dan tugas akhir yang berfokus pada balita usia 24-59 bulan dan mengalami stunting di Indonesia maupun di dunia, 2) artikel dan tugas akhir yang berfokus pada dampak stunting saat balita terhadap penyakit tidak menular saat ia dewasa atau penelitian yang meneliti mengenai dampak paparan malnutrisi kronis saat balita terhadap penyakit tidak menular seperti hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas, 3) artikel dan tugas akhir yang menggunakan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia 4) artikel yang berjenis *research article*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu 1) artikel yang menggunakan sampel berusia diatas 5 tahun, 2) artikel dengan sampel penelitian yang mengalami *obesitas* dan *overweight* saat balita, 3) artikel yang menggunakan metode *randomised controlled trial (RCT)*, 4) artikel yang berjenis *non-peer reviewed research* atau *commentaries*.

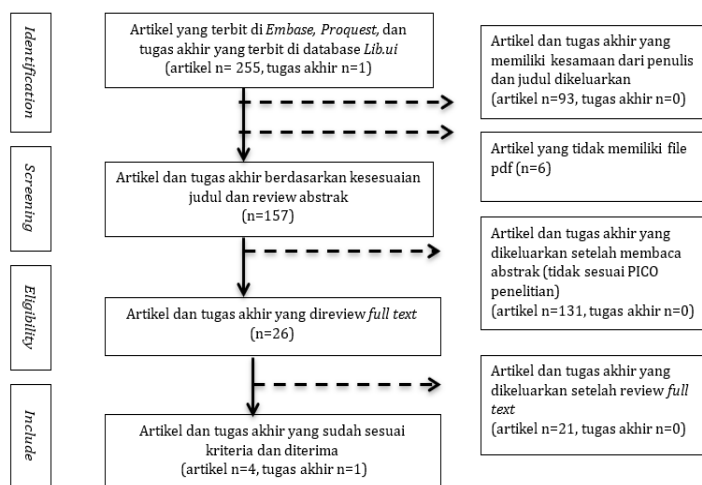
Artikel dan tugas akhir yang diambil dari setiap *database* disimpan kedalam aplikasi Zotero untuk selanjutnya dilakukan *screening* pada kesamaan judul dan penulis (duplikasi). Setelah melakukan *screening*, selanjutnya melakukan penilaian pada pada artikel dan tugas akhir yang *eligible* berdasarkan *review abstrak*. Pada tahap akhir, peneliti menghapus jurnal yang tidak lengkap dan menilai hasil penelitian berdasarkan teknik dan pengambilan sampel, potensi bias yang mungkin muncul, serta kesesuaian uji statistik yang digunakan. Penulis juga membuat tabel untuk artikel yang sudah melalui tahap uji kelayakan yang berisi nama penulis artikel, tahun terbit artikel, hasil penelitian berupa dampak stunting terhadap penyakit tidak menular.

Penilaian kualitas artikel dilakukan menggunakan *Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE) checklist*. Kualitas artikel dinilai oleh penulis pertama secara mandiri. Terdapat 22 poin penilaian yang digunakan untuk mengevaluasi validitas internal dan eksternal. Setelah dilakukan penilaian awal berdasarkan 22 poin STROBE, selanjutnya penilaian dibagi menjadi 8 kriteria untuk menilai kualitas penelitian, yaitu dilihat dari ukuran sampel, desain studi yang digunakan, *response rate*, pengukuran *outcome*, analisis statistik, kontrol variabel perancu (*confounding*), pertimbangan etis serta keterbatasan penelitian. Skor yang akan diberikan untuk setiap studi yang ditelaah antara 0 hingga 8 poin (0 jika tidak ada

kriteria yang terpenuhi dan 8 poin jika semua kriteria terpenuhi). Jumlah poin yang diberikan menunjukkan skor kualitas keseluruhan dari sebuah penelitian. Studi dinilai sebagai kualitas yang buruk jika skor=0-3; kualitas sedang jika skor 4-6; dan kualitas tinggi jika skor  $\geq 7$ . Sementara, kemungkinan adanya risiko bias dalam studi dinilai menggunakan *Cochrane Collaboration Tool*.<sup>37</sup> Penilaian kualitas artikel dan kemungkinan adanya risiko bias dalam studi yang sudah dilakukan oleh penulis pertama, selanjutnya dikonsultasikan dan didiskusikan dengan penulis kedua dan hasil akhirnya diputuskan secara bersama-sama.

## Hasil

Berdasarkan hasil penelusuran literatur secara sistematis didapatkan sebanyak 255 artikel dan 1 tugas akhir (tesis). Artikel yang sudah terjaring akan dikeluarkan berdasarkan kesamaan judul dan penulis. Kemudian, pada tahap penyaringan (*screening*), penulis melakukan *review* pada abstrak. Beberapa artikel dikeluarkan kembali karena tidak sesuai dengan PICO penelitian yang sudah dijelaskan pada bagian metode. Pada tahap *eligibility*, artikel yang sudah sesuai akan direview secara *full text*. Tahap akhir, semua artikel yang sudah memenuhi kriteria akan dilakukan penilaian terhadap desain studi, kecukupan sampel, variabel yang digunakan dan adanya potensi bias. Pada tahap ini penulis mendapatkan empat artikel dan satu tugas akhir dengan teks lengkap dan sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan oleh penulis. Penjelasan mengenai hasil review dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1.** Alur *Literature Review* dengan Metode PRISMA

Pada tabel 2 diperoleh ringkasan hasil telaah artikel yang dikelompokkan berdasarkan nama peneliti, tempat penelitian, desain studi yang

digunakan, variabel, besar sampel, hasil penelitian dan *quality assessment*. Pada tabel, penelitian dikelompokkan berdasarkan sub-wilayah yang dilakukan di tiga wilayah berbeda, terdiri dari Jamaika, Nepal, dan Uganda, sementara dua lainnya dilakukan di Indonesia. Ukuran sampel yang digunakan dalam penelitian berkisar antara 167-841 responden. Tiga penelitian mendapatkan hasil stunting berkaitan dengan hipertensi saat remaja dan dewasa dan dua penelitian mendapatkan hasil bahwa stunting berkaitan dengan *overweight* dan obesitas. Delapan kriteria berdasarkan daftar pada STROBE dilakukan untuk mengevaluasi kualitas artikel penelitian menunjukkan bahwa tiga penelitian berkualitas sedang, sementara dua penelitian berkualitas tinggi. Penjelasan lebih rinci terdapat pada tabel 2.

Hasil yang paling banyak ditemukan adalah stunting yang berkaitan dengan kegemukan atau obesitas seperti yang dapat dilihat pada tabel 2.<sup>38,42</sup> Sementara penelitian lainnya mendapatkan hasil bahwa stunting saat balita juga berisiko untuk menderita hipertensi saat dewasa.<sup>39,41</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan di Uganda memberikan temuan bahwa peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dikaitkan dengan konsumsi alkohol pada individu yang pernah mengalami stunting.<sup>40</sup> Usia anak-anak yang menjadi sampel penelitian bervariasi untuk seluruh studi<sup>38-42</sup> Rata-rata usia anak yang stunting berkisar antara dua sampai lima tahun.<sup>40,41</sup>

Variabel yang dikumpulkan dalam penelitian juga menunjukkan adanya pengaruh terhadap stunting saat balita dan penyakit tidak menular saat dewasa. Pada penelitian yang dilakukan di Jamaika, Nepal dan Indonesia bahwa usia, tinggi badan dan indeks massa tubuh merupakan faktor yang berkontribusi dalam penelitian tersebut.<sup>38,39,42</sup> Sementara pada penelitian yang dilakukan di Uganda dan Indonesia dalam memprediksi pengaruh dari kekurangan gizi masa anak-anak terhadap tekanan darah pada remaja dan dewasa didapatkan setelah *diadjust* oleh faktor sosio-demografis, diet, dan gaya hidup.<sup>40,41</sup> Variabel lainnya seperti variabel maternal juga diukur dalam penelitian tersebut.<sup>39,42</sup>

## Pembahasan

Setelah dilakukan telaah pada empat artikel dan satu tugas akhir mahasiswa pascasarjana di Universitas Indonesia, didapatkan bahwa pada anak yang stunting terjadi peningkatan indeks massa tubuh.<sup>39</sup> Hasil penelitian ini sejalan dengan yang dikemukakan oleh Monteiro et al, bahwa perubahan indeks massa tubuh memberikan pengaruh dalam obesitas.<sup>43</sup> Risiko obesitas yang terjadi pada anak-anak yang stunting

Tabel 2 Hasil Temuan Literatur Review Berdasarkan Tiga Database Online

| No | Nama Peneliti/Tahun Terbit       | Judul Penelitian                                                                                                                                                  | Tempat Penelitian                                                | Desain Studi, Teknik Sampling, Variabel, dan Besar Sampel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hasil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Quality Assessment (0-8 poin) |
|----|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1  | Walker (2007) <sup>38</sup>      | The association between early childhood stunting and weight status in late adolescence                                                                            | Kingston, Jamaika                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desain studi: kohort prospective</li> <li>Teknik Sampling: <i>Random Sampling</i></li> <li>Sampel penelitian: 167 anak berusia 9 – 24 bulan</li> <li>Variabel yang dikumpulkan: usia, TB, BB, IMT, <i>waist circumference</i>, <i>triceps skinfold</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anak yang stunting memiliki indeks massa tubuh yang lebih rendah dan lipatan kulit yang kecil dibandingkan anak yang tidak stunting</li> <li>Kegemukan (<i>overweight</i>) tidak terdapat perbedaan secara statistik antara anak yang stunting dengan tidak stunting</li> </ul>                                                                                                                                                       | 6                             |
| 2  | Wells et al (2019) <sup>39</sup> | Associations of stunting at 2 years with body composition and bloodpressure at 8 years of age: longitudinal cohort analysis from lowland Nepal                    | Dhanusha district, in the low-land Central Terai region of Nepal | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desain Penelitian: Longitudinal cohort study (8 tahun)</li> <li>Teknik Sampling: <i>Random Sampling</i></li> <li>Sampel Penelitian: 841 anak berusia 2 tahun</li> <li>Variabel yang dikumpulkan: jenis kelamin, tempat tinggal, berat lahir, usia ibu, pendidikan, tinggi ibu, IMT, BB, TB, usia setelah difollow up 2,5 tahun</li> </ul>                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anak-anak yang stunting memiliki tekanan darah sistolik yang meningkat seiring dengan peningkatan adipositas tubuh dibandingkan anak-anak yang tidak stunting</li> <li>Pada usia 10 tahun, anak yang stunting mengalami defisit massa jaringan yang disebabkan oleh tinggi badan yang pendek</li> <li>Ada hubungan bermakna secara statistik antara stunting dengan peningkatan indeks massa tubuh anak pada usia 10 tahun</li> </ul> | 6                             |
| 3  | Asiki et al (2019) <sup>40</sup> | The effect of childhood stunting and wasting on adolescent cardiovascular diseases risk and educational achievement in rural Uganda: a retrospective cohort study | Kampala, Uganda                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desain studi: Retrospective cohort study (1999-2011)</li> <li>Teknik Sampling: tidak dijelaskan</li> <li>Sampel penelitian: 261 balita yang berusia 2 – 5 tahun</li> <li>Variabel yang dikumpulkan: tanggal lahir, riwayat imunisasi, BB, TB</li> <li>Adult survey: variabel yang dikumpulkan (socio-demografi, tingkat pendidikan, etnis, agama, kondisi rumah, konsumsi sayur dan buah, alkohol, merokok, aktivitas fisik), tekanan darah diukur menggunakan digital omicron M4 (diambil sebanyak 3x)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dikaitkan dengan konsumsi alkohol pada individu stunting saat masa anak-anak dan pada perempuan memiliki rata-rata tekanan diastolik yang lebih tinggi daripada laki-laki</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 | 6                             |
| 4  | Faisal, DR <sup>41</sup>         | Pengaruh Status Gizi Stunting Saat Balita dan Obesitas Terhadap Hipertensi                                                                                        | Indonesia                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desain Studi: kohort retrospektif</li> <li>Teknik Sampling: <i>Stratified Random Sampling</i></li> <li>Sampel Penelitian: 588 balita berusia 2 – 5 tahun</li> <li>Variabel yang dikumpulkan: jenis kelamin, depresi, kualitas tidur, status merokok, aktivitas fisik, konsumsi sayur dan buah, pekerjaan, pendidikan, status perkawinan, tempat tinggal</li> </ul>                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko hipertensi pada responden yang mengalami stunting saat balita dan obesitas ketika dewasa 2,46 kali dibandingkan yang tidak stunting dan obesitas saat dewasa</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        | 7                             |
| 5  | Simbolon D <sup>42</sup>         | Model Prediksi Indeks Massa Tubuh Remaja Berdasarkan Riwayat Lahir dan Status Gizi Anak                                                                           | Indonesia                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Desain Studi: <i>kohort fixed population</i></li> <li>Teknik Sampling: <i>Stratified Random Sampling</i></li> <li>Sampel Penelitian: 837 balita berusia 1- 5 tahun</li> <li>Variabel yang dikumpulkan: Berat lahir, usia kehamilan, TB/U, IMT/U, jenis kelamin, riwayat ASI, TB ibu, IMT ibu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anak yang memiliki tubuh pendek berusia 8 – 12 tahun berisiko 3,4 kali menjadi remaja gemuk / obesitas dibandingkan anak dengan tinggi badan normal</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7                             |

diasumsikan sebagai mekanisme modifikasi dari ekspresi gen fenotip dalam sel-sel yang berdiferensiasi dan bereplikasi tidak sempurna pada saat masa intrauterin.<sup>44</sup> Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat menemukan hasil bahwa tingginya proporsi lemak tubuh seiring dengan peningkatan risiko obesitas di antara anak-anak stunting<sup>45</sup> yang dipengaruhi oleh gangguan oksidasi lemak.<sup>46</sup> Perubahan komposisi tubuh yang mendukung akumulasi lemak tubuh pada individu yang stunting terlihat selama masa pubertas.<sup>15</sup> Remaja dengan stunting menunjukkan peningkatan lipatan kulit bicipital dan subscapular dan menunjukkan deposisi lemak subkutan yang lebih besar pada bagian atas tubuh.<sup>45</sup> Selain itu, anak perempuan yang mengalami stunting saat masa anak-anak menunjukkan kecenderungan penumpukan lemak subkutan di pinggul jika dibandingkan dengan anak perempuan yang tidak stunting.<sup>45</sup>

Obesitas sentral telah dilaporkan lebih besar pada individu yang stunting pada masa anak-anak yang lahir di Jamaika pada tahun 1970 dan tahun 1986.<sup>47-49</sup> Namun, sebagian besar, penelitian yang dilakukan menggunakan indikator antropometri lemak tubuh, seperti pinggang, lingkaran pinggul, dan ketebalan lipatan kulit dibandingkan menilai secara langsung komposisi lemak spesifik, seperti lemak visceral dan subkutan.<sup>50-52</sup> Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa kortisol memiliki efek kunci pada pemrograman diet masa anak-anak.<sup>53-55</sup> Hal tersebut juga dikaitkan dengan peningkatan lemak tubuh dan adipositas sentral.<sup>56-58</sup> Kelebihan kortisol dikaitkan dengan perubahan besar dalam metabolisme dan menghasilkan perubahan jangka panjang dalam metabolisme lipid<sup>53</sup> serta peningkatan konsentrasi faktor nekrosis tumoral- $\alpha$ .<sup>59</sup> Reseptor glukokortikoid lebih besar pada jaringan adiposa sentral dibandingkan dengan jaringan adiposa perifer.<sup>60</sup> Selanjutnya, kortisol meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase dan meningkatkan laju penyerapan asam lemak plasma.<sup>60,61</sup> Sementara hubungan terbalik terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Hanson et al, didapatkan bahwa stunting pada 24 bulan tidak berhubungan dengan risiko kelebihan berat badan atau obesitas.<sup>62</sup> Berdasarkan penelitian tersebut diasumsikan stunting tidak menjadi kontributor penting untuk meningkatkan tingkat obesitas di perkotaan Afrika Selatan.<sup>62</sup>

Stunting saat balita juga berisiko untuk menderita hipertensi saat dewasa. Suatu studi<sup>23</sup> yang menyelidiki tekanan darah pada penduduk di lingkungan kumuh diantara remaja dengan stunting menunjukkan peningkatan persentase mereka untuk memiliki tekanan darah di atas persentil ke-90 dan ke-95, hal tersebut dikategorikan tinggi. Sembilan belas persen anak laki-laki dan 23% anak perempuan

menunjukkan hipertensi diastolik.<sup>23</sup> Tiga puluh tiga persen anak laki-laki dan 27% anak perempuan menunjukkan nilai di atas persentil ke-90 dan di bawah persentil ke-95. Artinya, remaja tersebut berisiko terkena hipertensi.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wells et al.<sup>39</sup> menjelaskan bahwa anak yang stunting memiliki tekanan darah sistolik yang lebih tinggi seiring dengan peningkatan adipositas tubuh dibandingkan anak-anak yang tidak stunting. Penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan oleh Faisal bahwa risiko hipertensi pada responden yang mengalami stunting saat balita dan obesitas ketika dewasa 2,46 kali dibandingkan yang tidak stunting dan obesitas saat dewasa.<sup>41</sup> Tekanan darah yang lebih tinggi juga terjadi pada perempuan yang mengalami stunting saat balita seiring dengan peningkatan berat badan di Brazil.<sup>63</sup> Suatu studi longitudinal di Jamaika juga menemukan bahwa stunting pada usia 9-24 bulan secara signifikan terkait dengan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi pada anak-anak yang usia 7-8 tahun.<sup>64</sup> Penelitian mengenai stunting mengambil usia rata-rata dua tahun pada masa anak-anak. Hal ini menunjukkan hubungan prospektif antara stunting di awal kehidupan dan berisiko mengalami kelebihan berat badan/obesitas, kurus, dan tekanan darah tinggi karena pada usia dua tahun proses stunting umumnya sudah terbentuk.<sup>4</sup> Temuan lain berdasarkan studi kohort di Helsinki, anak-anak yang stunting kemudian berkembang menjadi hipertensi dan diabetes tipe 2 pada masa sekolah mereka.<sup>18</sup> Mereka menemukan bahwa individu yang hipertensi dan pernah mengalami stunting mengalami peningkatan insulin plasma-glukosa dan peningkatan trigliserida plasma.<sup>18</sup> Hipertensi dan resistensi insulin dikenal sebagai faktor risiko biologis untuk penyakit jantung koroner.<sup>18</sup> Hasil yang didapat pada penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Wells et al, stunting tidak memiliki hubungan signifikan dan tidak terkait oleh tekanan darah.<sup>65</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Walker et al, kemungkinan adanya potensi bias yang mungkin terjadi dikarenakan status pubertas pada usia 11 tahun dan usia saat menarche tidak diukur.<sup>38</sup> Hal ini kemungkinan akan berpengaruh terhadap indeks massa tubuh karena pengaruh hormon pertumbuhan di masa pubertas meningkat berlipat ganda.<sup>66</sup> Pengukuran sosio-demografi terutama wilayah tempat tinggal juga dapat berpotensi bias. Pada penelitian yang dilakukan oleh Asiki<sup>40</sup>, responden yang awalnya bertempat tinggal di desa ada yang bermigrasi ke wilayah perkotaan sehingga status sosio-ekonomi meningkat lebih baik dibanding sebelumnya dan berpengaruh terhadap efek yang sebenarnya.<sup>58</sup> Bias informasi juga dapat terjadi pada penelitian yang

menggunakan data sekunder karena berdasarkan daya ingat responden dalam memberikan jawaban terkait penentuan status stunting saat ia masih bayi atau balita. Responden diarahkan untuk mengingat apakah ia pernah dinyatakan stunting oleh petugas kesehatan berdasarkan pengukuran dan penilaian tinggi badan terhadap umur. Sehingga, hasil yang didapat dapat menjadi *overestimate* atau *underestimate*.

Tinjauan literatur ini merupakan telaah komprehensif pada artikel yang membahas mengenai dampak stunting saat balita terhadap penyakit tidak menular di masa depan. Sebagian besar penelitian yang didapatkan memiliki kualitas yang sedang dan tinggi. Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan. Pertama, penelitian ini menggunakan artikel dengan tahun terbit yang sudah lama sehingga kemungkinan data yang digunakan kurang relevan dengan karakteristik masyarakat saat ini. Kedua, literatur yang didapat berdasarkan PICO penelitian masih sedikit dikarenakan masih jarang penelitian yang meneliti *exposure* dan *outcome* yang sejenis. Ketiga, meskipun pada tinjauan literatur ini melihat adanya keterpaparan stunting terhadap penyakit tidak menular, namun tidak membahas efek genetik dan pubertas yang mempengaruhi obesitas dan hipertensi saat dewasa pada anak-anak yang stunting karena keterbatasan data dalam penelitian terkait. Oleh karena itu, perlu dicatat bahwa beberapa penelitian tidak memasukkan penilaian faktor tersebut dalam tinjauan literatur ini.

## Kesimpulan

Stunting dapat menjadi salah satu faktor risiko penyakit tidak menular di masa depan khususnya pada obesitas dan hipertensi. Stunting saat balita memberikan pengaruh pada rendahnya sel otot sehingga menyebabkan proporsi massa lemak terhadap massa otot menjadi lebih tinggi. Selain itu peningkatan lipatan kulit dan deposisi lemak subkutan yang lebih besar pada bagian atas tubuh. Pada anak yang mengalami stunting, saat masa anak-anak menunjukkan kecenderungan penumpukan lemak subkutan di pinggul. Stunting saat balita berisiko menderita hipertensi di masa depan, karena memiliki tekanan darah sistolik yang lebih tinggi seiring dengan terjadi peningkatan adipositas tubuh pada anak yang stunting dibanding yang tidak stunting. Pengaruh asupan gizi dan sosio-demografi juga memberikan kontribusi terhadap perubahan tumbuh kembang selama masa anak-anak sehingga perlu upaya dalam pemilihan makanan yang bergizi dan berkualitas. Perlu dilakukan telaah lebih mendalam pada penelitian selanjutnya terkait efek genetik dan perubahan hormon pada masa remaja karena pada masa ini

seseorang mengalami fase pubertas. Kemungkinan faktor ini juga dapat mempengaruhi risiko obesitas dan hipertensi di masa dewasa.

## Daftar Pustaka

1. WHO. *Levels and Trends in Child Malnutrition UNICEF / WHO / World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates Key findings of The 2021 Edition*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257> (2021).
2. Sudikno, Irawan I raswanti, Setyawati B, et al. *Laporan Akhir Penelitian Studi Status Gizi Balita Di Indonesia Tahun 2019*, <https://cegahstunting.id/unduh/publikasi-data/> (2019).
3. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr* 2011; 7: 5–18.
4. Victoria C, Adair L, Fall C, et al. Maternal and Child Undernutrition 2/ : Maternal and child ... *Lancet* 2008; 371: 340–357.
5. Achadi EL, Achadi A, Aninditha T. *Pencegahan Stunting: Pentingnya Peran 1000 Hari Pertama Kehidupan*. Edisi 1, C. Depok: Rajawali Pers, 2021.
6. Kementerian Koordinator Bidang Kesejahteraan Rakyat. *Kerangka Kebijakan Gerakan Nasional Percepatan Perbaikan Gizi dalam Rangka Seribu Hari Pertama Kehidupan (Gerakan 1000 HPK)*. Jakarta, 2013.
7. Rappaport SM. Genetic Factors Are Not The Major Causes of Chronic Diseases. *PLoS One* 2016; 11: 1–9.
8. Williams JP. Catch-up growth. *J Embryol exp Morph Vol 65 (Supplement)*, pp 1981; 65: 89–101.
9. Prentice AM, Ward KA, Goldberg GR, et al. Critical windows for nutritional interventions against stunting. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 911–918.
10. Georgiadis A, Penny ME. Child undernutrition: opportunities beyond the first 1000 days. *Lancet Public Heal* 2017; 2: e399.
11. McIntyre MH. Adult stature, body proportions and age at menarche in the United States National Health and Nutrition Survey (NHANES) III. *Ann Hum Biol* 2011; 38: 716–720.
12. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet (London, England)* 2008; 371: 340–357.
13. Kajubi SK. The Endocrine Pancreas After Kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 1140–1142.
14. Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, et al. Serum Leptin Concentrations During Severe Protein-Energy Malnutrition: Correlation with Growth Parameters and Endocrine Function. *Metabolism* 2000; 49: 819–825.
15. Matrins VJB, Toledo Florêncio TMM, Grillo LP, et al. Long-lasting effects of undernutrition. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 1817–1846.
16. Sung KC, Reaven GM, Kim SH. Utility of homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function in predicting diabetes in 12,924 healthy Koreans. *Diabetes Care* 2010; 33: 200–202.
17. Bréant B, Gesina E, Blondeau B. Nutrition, glucocorticoids and pancreas development. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3: 98–104.
18. Barker DJP, Gelow J, Thornburg K, et al. The early origins of chronic heart failure: Impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 819–825.



19. Soliman A, Sanctis V De, Alaraj N, et al. Early and Long-term Consequences of Nutritional Stunting: From Childhood to Adulthood. *Acta Biomed* 2021; Vol 92, N1 2021; 1: 1–12.
20. Sawaya AL, Sesso R, Florêncio TMDMT, et al. Association between chronic undernutrition and hypertension. *Maternal and Child Nutrition* 2005; 1: 155–163.
21. Rasyid H, Bakri S. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. *Acta Med Indones* 2016; 48: 320–324.
22. Franco MCP, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, et al. Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 375–380.
23. Fernandes MTB, Sesso R, Martins PA, et al. Increased blood pressure in adolescents of low socioeconomic status with short stature. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 435–439.
24. Henriksen EJ. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003; 196: 171–179.
25. Rivière G, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and ACE activities display tissue-specific sensitivity to undernutrition-programmed hypertension in the adult rat. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2005; 46: 1169–1174.
26. Ceravolo GS, et al. Enalapril and losartan restored blood pressure and vascular reactivity in intrauterine undernourished rats. *Life Sci* 2007; 80: 782–787.
27. Cambien F, Léger J, Mallet C, et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modulates the consequences of in utero growth retardation on plasma insulin in young adults. *Diabetes* 1998; 47: 470–475.
28. Franco MCP, et al. Homocysteine and Nitric Oxide Are Related to Blood Pressure and Vascular Function in Small-for-Gestational-Age Children. *Hypertension* 2007; 50: 396–402.
29. Schreuder M, et al. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 108–125.
30. Langley-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension by glucocorticoids. *Life Sci* 1997; 60: 1213–1221.
31. Sherman RC, Langley-Evans SC. Early administration of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of hypertension programmed by intrauterine exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 373–381.
32. Febba A, Sesso R, Barreto GP, et al. Stunting growth: Association of the blood pressure levels and ACE activity in early childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 379–386.
33. Sawaya AL, Grillo LP, Verreschi I, et al. Mild stunting is associated with higher susceptibility to the effects of high fat diets: Studies in a shantytown population in Sao Paulo, Brazil. *J Nutr* 1998; 128: 415–420.
34. Sichieri R, Siqueira KS, Moura AS. Obesity and abdominal fatness associated with undernutrition early in life in a survey in Rio de Janeiro. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 2000; 24: 614–618.
35. Bénéfice E, et al. Relationship between stunting in infancy and growth and fat distribution during adolescence in Senegalese girls. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 50–58.
36. Kamioka H. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Japanese Pharmacol Ther* 2019; 47: 1177–1185.
37. Higgins J and GS. 8\_Assessing\_Risk\_of\_Bias\_in\_Included\_Studies @ Handbook.Cochrane.Org, [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm%0Ahttp://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm%0Ahttp://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm) (2011).
38. Walker SP, Chang SM, Powell CA. The association between early childhood stunting and weight status in late adolescence. *Int J Obes* 2007; 31: 347–352.
39. Wells JCK, Devakumar D, Manandhar DS, et al. Associations of stunting at 2 years with body composition and blood pressure at 8 years of age: longitudinal cohort analysis from lowland Nepal. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73: 302–310.
40. Asiki G, Newton R, Marions L, et al. The effect of childhood stunting and wasting on adolescent cardiovascular diseases risk and educational achievement in rural Uganda: a retrospective cohort study. *Global Health Action*; 12. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1080/16549716.2019.1626184.
41. Faisal DR. *Pengaruh Status Gizi Stunting Saat Balita dan Obesitas Terhadap Hipertensi*. Universitas Indonesia, 2019.
42. Simbolon D. Model Prediksi Indeks Massa Tubuh Remaja Berdasarkan Riwayat Lahir dan Status Gizi Anak. *Kesmas Natl Public Heal J* 2013; 8: 19.
43. Monteiro et al. Obesity in Developing Countries/ : Biological and Ecological Factors Independent Effects of Income and Education on the Risk of Obesity in the Brazilian Adult Population 1. 2001.
44. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 853–863.
45. Martins PA, Hoffman DJ, Fernandes MTB, et al. Stunted children gain less lean body mass and more fat mass than their non-stunted counterparts: a prospective study. *Br J Nutr* 2004; 92: 819–825.
46. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, et al. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 702–707.
47. Bennett F, Watson-Brown C, Thame M, et al. Shortness at birth is associated with insulin resistance in pre-pubertal Jamaican children. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 506–511.
48. Bennett FI, Walker SP, Gaskin P, et al. Fasting levels of serum glucose, cholesterol and triglyceride at age eleven to twelve years in stunted and non-stunted Jamaican children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 903–908.
49. Walker SP, Gaskin PS, Powell CA, et al. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on body mass index, fatness and fat distribution in mid and late childhood. *Public Health Nutr* 2002; 5: 391–396.
50. Finelli C, Sommella L, Gioia S, et al. Should visceral fat be reduced to increase longevity? *Ageing Res Rev* 2013; 12: 996–1004.
51. Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;



- 28: 2322–2325.
52. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 81–87.
53. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2000; 35: 1301–1306.
54. Kajantie E, Phillips DIW, Andersson S, et al. Size at birth, gestational age and cortisol secretion in adult life: foetal programming of both hyper- and hypocortisolism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 635–641.
55. Kajantie E, Eriksson J, Barker DJP, et al. Birthsize, gestational age and adrenal function in adult life: studies of dexamethasone suppression and ACTH1-24 stimulation. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 569–575.
56. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes* 2001; 2: 73–86.
57. Drapeau V, Therrien F, Richard D, et al. Is visceral obesity a physiological adaptation to stress? *Panminerva Med* 2003; 45: 189–195.
58. Wallerius S, Rosmond R, Ljung T, et al. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 616–619.
59. Kruger HS, Pretorius R, Schutte AE. Stunting, adiposity, and low-grade inflammation in African adolescents from a township high school. *Nutrition* 2010; 26: 90–99.
60. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166–2170.
61. Richard D, Chapdelaine S, Deshaies Y, et al. Energy balance and lipid metabolism in transgenic mice bearing an antisense GCR gene construct. *Am J Physiol* 1993; 265: R146–50.
62. Hanson SK, Munthali RJ, Lundeen EA, et al. Stunting at 24 months is not related to incidence of overweight through young adulthood in an urban South African birth cohort. *J Nutr* 2018; 148: 967–973.
63. Clemente APG, Santos CD, Silva AAB, et al. Mild stunting is associated with higher blood pressure in overweight adolescents. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98: 6–12.
64. Gaskin PS, Walker SP, Forrester TE, et al. Early linear growth retardation and later blood pressure. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 563–567.
65. Wells JCK, Devakumar D, Grijalva-Eternod CS, et al. Blood pressure and the capacity-load model in 8-year-old children from Nepal: Testing the contributions of kidney size and intergenerational effects. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc* 2016; 28: 555–565.
66. Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res* 2003; 60: 52–57.
67. Yaya S, Uthman OA, Kunnuji M, et al. Does economic growth reduce childhood stunting? A multicountry analysis of 89 Demographic and Health Surveys in sub-Saharan Africa. *BMJ Glob Heal* 2020; 5: e002042–e002042

