RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 02/08/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Marcelo D'Alessandre Sanches

Citocinas e quimiocinas inflamatórias em adolescentes obesos com IgG positiva para adenovírus 36

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Cilmery Suemi Kurokawa
Coorientadora: Profa. Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu
2024

Marcelo D’Alessandre Sanches

Citocinas e quimiocinas inflamatórias em adolescentes obesos com IgG positiva para adenovírus 36

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Cilmery Suemi Kurokawa
Coorientadora: Profa. Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg

Botucatu
2024

S211c

Sanches, Marcelo D'Alessandre
Citocinas e quimiocinas inflamatórias em adolescentes obesos com IgG positiva para adenovírus 36 / Marcelo D'Alessandre Sanches. -- Botucatu, 2024
57 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientadora: Cilmery Suemi Kurokawa
Coorientadora: Tamara Beres Lederer Goldberg

1. Adenovírus. 2. Adolescência. 3. Inflamação. 4. Obesidade. 5. Síndrome metabólica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARCELO D'ALESSANDRE SANCHES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 02 dias do mês de agosto do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala de Reuniões 02 do Prédio da Administração - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARCELO D'ALESSANDRE SANCHES, intitulada **Citocinas e quimiocinas inflamatórias em adolescentes obesos com IgG positiva para adenovírus 36.** A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Profa. Dra. CILMERY SUEMI KUROKAWA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa.Dra. SIMONE BALDINI LUCHEIS (Participação Presencial) do(a) Dep. de Produção Animal e Medicina Veterinária Preventiva / FMVZ/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ANAPAULA DA CONCEIÇÃO BISI RIZZO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELIANA PERESI LORDELO (Participação Presencial) do(a) Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Prof. Dr. ODAIR FRANCISCO (Participação Presencial) do(a) Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: A - APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. CILMERY SUEMI KUROKAWA

Profª. Drª. Cilmery S. Kurokawa
Professor Assistente Doutor
Depto.Pediatria/FMB-UNESP

A Deus e a minha família, dedico-lhes este trabalho como forma de reconhecimento pela oportunidade da realização de um sonho.

Agradecimentos

A minha orientadora Profa. Dra. Cilmery Suemi Kurokawa, por sua confiança e orientação com apontamentos precisos e competentes no desenvolvimento deste trabalho.

A minha coorientadora Profa. Dra. Tamara Beres Lederer Goldberg, por sua competência e empenho no progresso da pesquisa.

À equipe de realização desta pesquisa, Anapaula da Conceição Bisi Rizzo, Valéria Nóbrega da Silva, Luciana Nunes Mosca, Graziela Gorete Romagnoli, Carolina Mendonça Gorgulho, João Pessoa Araujo Junior, Gustavo Ramos de Lima e Isabella Rodrigues Betti, por todo apoio teórico e prático.

À equipe do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), pela coleta e dosagem das amostras de sangue para realização dos exames laboratoriais.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) e a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), que possibilitaram a conquista de mais um desafio.

Ao Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo suporte acadêmico.

À Seção Técnica de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu e em especial a Ligia Stefani Tomazelli, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, por toda atenção e simpatia.

A todos os professores desta instituição, cuja intervenção em diferentes momentos propiciaram sabedoria para buscar sempre o melhor.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; Bolsa 14/24345-0) e a Pró-Reitoria de Pesquisa (PROPe; Edital 01/2023), pelo financiamento.

Aos membros titulares da Banca do Exame Geral de Qualificação, Profa. Dra. Simone Baldini Lucheis e Profa. Dra. Alice Yamashita Prearo, pela contribuição com o trabalho.

Aos membros titulares da Banca de Defesa de Tese, Profa. Dra. Simone Baldini Lucheis, Profa. Dra. Anapaula da Conceição Bisi Rizzo, Profa. Dra. Eliana Peresi Lordelo e Prof. Dr. Odair Francisco, por aceitarem o convite e por seus ensinamentos a serem compartilhados.

Aos meus amigos de curso, pelos momentos de aprendizagem que passamos juntos.

A minha esposa Juliana de Araujo Cubas da Silva, agradeço como forma de reconhecimento ao carinho, paciência, compreensão, ajuda e incentivo incondicional em todos os momentos deste trabalho de pesquisa.

Aos adolescentes, que de maneira voluntária participaram do estudo.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que o conhecimento esteja ao alcance das pessoas.

“No que diz respeito ao empenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem-feita ou não faz”.

Ayrton Senna

Resumo

SANCHES, M. D. **Citocinas e quimiocinas inflamatórias em adolescentes obesos com IgG positiva para adenovírus 36**. 2024. 57 p. Tese (Doutorado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2024.

A obesidade em crianças e adolescentes tem atingido proporções alarmantes e epidêmicas em todo o mundo, sendo associada à resposta inflamatória e a infecções virais. Entre as morbidades correlacionadas à obesidade estão a hipertensão arterial, doenças cardiocirculatórias, diabetes mellitus tipo 2, doenças osteoarticulares, acidente vascular cerebral, neoplasias e a síndrome metabólica, que resultam em mortalidade em idades cada vez mais precoces. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi compreender o perfil de citocinas inflamatórias e quimiocinas associadas à resposta inflamatória e à síndrome metabólica em adolescentes obesos com sorologia positiva para adenovírus 36, vírus relacionado a obesidade em adultos e crianças. Foram incluídos no estudo 36 adolescentes com sobrepeso, 36 obesos e 25 com obesidade grave, com idades entre 10 e 16 anos, e analisadas as variáveis: sexo, idade, índice de massa corporal, pressão arterial, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, concentrações séricas de citocinas e anticorpos anti-adenovírus 36. As citocinas e quimiocinas foram quantificadas por citometria e a sorologia do adenovírus 36 foi determinada por ensaio imunoenzimático. Os resultados mostraram níveis mais elevados das citocinas IL-1β, IL-6, IL-10 e da quimiocina IP-10 em adolescentes com obesidade grave em comparação com os grupos de obesos e com sobrepeso, bem como no grupo com síndrome metabólica em comparação ao grupo sem essa síndrome. A frequência de indivíduos positivos para adenovírus 36, não apresentou diferença entre os grupos. Os achados revelaram diferenças no índice de massa corporal entre os grupos obesos e com obesidade grave em relação ao grupo com sobrepeso na presença de positividade para adenovírus 36, sugerindo uma associação com ganho de peso e possivelmente instalação de síndrome metabólica. Portanto, este estudo sinaliza a necessidade de mais pesquisas, com enfoque no desenvolvimento de vacinas contra o adenovírus 36, e de medicamentos que possam ser efetivos para indivíduos infectados.

Palavras-chave: Adenovírus 36; Adolescência; Inflamação; Obesidade; Síndrome metabólica.

Abstract

SANCHES, M. D. **Inflammatory cytokines and chemokines in obese adolescents with positive IgG for adenovirus 36**. 2024. 57 p. Thesis (Doctorate in Tropical Diseases) – Medical School, São Paulo State University (Unesp), Botucatu, 2024.

Obesity in children and adolescents has reached alarming and epidemic proportions worldwide, being associated with the inflammatory response and viral infections. Among the morbidities correlated with obesity are arterial hypertension, cardiocirculatory diseases, type 2 diabetes mellitus, osteoarticular diseases, stroke, neoplasms, and metabolic syndrome, which result in mortality at increasingly early ages. In this context, the objective of this study was to understand the profile of inflammatory cytokines and chemokines associated with the inflammatory response and metabolic syndrome in obese adolescents with positive serology for adenovirus 36, an obesity-related virus in adults and children. The study included 36 overweight, 36 obese and 25 severely obese adolescents, aged between 10 and 16 years, and analyzed the variables: sex, age, body mass index, blood pressure, total cholesterol and fractions, triglycerides, glucose, serum concentrations of cytokines and anti-adenovirus 36 antibodies. Cytokines and chemokines were quantified by cytometry and adenovirus 36 serology was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The results showed higher levels of the cytokines IL-1β, IL-6, IL-10, and the chemokine IP-10 in adolescents with severe obesity compared to the obese and overweight groups, as well as in the group with metabolic syndrome compared to the group without this syndrome. The frequency of individuals positive for adenovirus 36 did not differ between groups. The findings revealed differences in body mass index between the obese and severely obese groups in relation to the overweight group in the presence of adenovirus 36 positivity, suggesting an association with weight gain and possibly installation of metabolic syndrome. Therefore, this study signals the need for further research, focusing on the development of vaccines against adenovirus 36, and drugs that may be effective for infected individuals.

Keywords: Adenovirus 36; Adolescence; Inflammation; Obesity; Metabolic syndrome.

Lista de abreviaturas e siglas

ADV36	adenovírus 36
ATP	adenosine triphosphate
BHS	Bogalusa Heart Study
CCL	chemokine (C-C motif) ligand
CCR	chemokine (C-C motif) receptor
CD	cluster of differentiation
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
CX3CL1	chemokine (C-X3-C motif) ligand 1
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand
CXCR	chemokine (C-X-C motif) receptor
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DC	dendritic cell
DC-SIGN	DC-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin
DNA	deoxyribonucleic acid
ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
et al.	colaboradores
Fc	fragment crystallizable
FIZZ1	found in inflammatory zone 1
HDL	high-density lipoprotein
HMGB1	high-mobility group box-1
HOMA	homeostasis model assessment
IDF	International Diabetes Federation
IFN	interferon
IgG	immunoglobulin G
IL-1RI	interleukin-1 receptor type I
IMC	Índice de Massa Corporal
iNOS	inducible nitric oxide synthase
IP-10	interferon-gamma-inducible protein 10
IRF	interferon regulatory factor

KLF4	Krüppel-like factor 4
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
MetS	metabolic syndrome
MIG	monokine induced by interferon-gamma
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	nitric oxide
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
RANTES	regulated on activation normal T cell expressed and secreted
Retnla	resistin-like alpha
ROI	reactive oxygen intermediates
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SR-B1	scavenger receptor class B type 1
TGF-β	transforming growth factor-beta
Th	T-helper
TLR	toll-like receptor
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha

Sumário

1 REVISÃO DA LITERATURA 12
1.1 Aspectos gerais e epidemiologia da obesidade 12
1.2 Síndrome metabólica 15
1.3 Inflamação na obesidade 19
1.4 Infecção na obesidade 24
1.5 Justificativa 27
1.6 Hipótese 27
2 OBJETIVOS 28
2.1 Objetivo geral 28
2.2 Objetivos específicos 28
3 MANUSCRITO 29
3.1 Inflammatory cytokines and chemokines in obese adolescents with antibody against to adenovirus 36 29
4 CONCLUSÃO 38
REFERÊNCIAS 39
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (4.399.388) 54

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Aspectos gerais e epidemiologia da obesidade

A obesidade em crianças e adolescentes adquiriu proporções alarmantes e epidêmicas nas últimas décadas em vários continentes (BAHIA *et al.*, 2012; GUL SIRAZ *et al.*, 2023; HALES *et al.*, 2017; WANG; LIM, 2012; WEIHRAUCH-BLÜHER *et al.*, 2019), sendo considerada um grave problema da saúde pública e social. Até certo tempo, a preocupação consistia somente no risco de obesidade na vida adulta, ou seja, uma criança obesa apenas se tornaria um adulto obeso, sem a total compreensão dos reais riscos de como e o que tal ocorrência, nessa faixa etária, poderia acarretar nestes indivíduos em crescimento (DANIELS, 2009).

Desde 2015, a obesidade é reconhecida como uma “doença” e não mais como um fator complicador associado a outra doença (PONTERIO; GNESSI, 2015). Este fato tem repercutido no aumento da incidência, prevalência das comorbidades e agravos, tanto em adultos quanto entre crianças e adolescentes (FANG *et al.*, 2021; GOODMAN *et al.*, 2007; KUMAR; KELLY, 2017; WEIHRAUCH-BLÜHER *et al.*, 2019).

A prevalência de obesidade em crianças e adolescentes com idades entre 5 e 19 anos em 1975 era de 5 milhões para o sexo feminino e de 6 milhões para o sexo masculino em todo o mundo. Em 2016, o número de crianças e adolescentes obesos aumentou para 50 milhões no sexo feminino e 75 milhões no sexo masculino. Nesta mesma faixa etária e período, de 1975 a 2016, a obesidade na América Latina e Caribe foi de 1,6% para 10,4% em meninas e de 1,8% para 13,4% em meninos. Nos países Ocidentais de alta renda, a porcentagem de obesidade nas meninas foi de 3,8% para 13,3% e nos meninos foi de 4,1% para 16,8%. Já na Europa Central e Oriental a obesidade foi de 0,8% para 5,0% nas meninas e de 1,1% para 10,1% nos meninos (DI CESARE *et al.*, 2019).

Entre os subgrupos etários nos Estados Unidos, houve um aumento nas taxas de obesidade nas últimas três décadas. De 1988 a 2018, a obesidade na faixa etária de 2 a 5 anos aumentou de 7,2% para 13,7%; de 6 a 11 anos passou de 11,3% para 19,3%; e de 12 a 19 anos foi de 10,5% para 20,9% (OGDEN *et al.*, 2002, 2020). Na faixa etária entre 2 e 19 anos a prevalência de sobrepeso entre meninas e meninos foi, respectivamente, 15,0% e 18,6%, evidenciando maior prevalência de ganho de peso no sexo masculino (OGDEN *et al.*, 2012; ZIMMERMANN *et al.*, 2004).

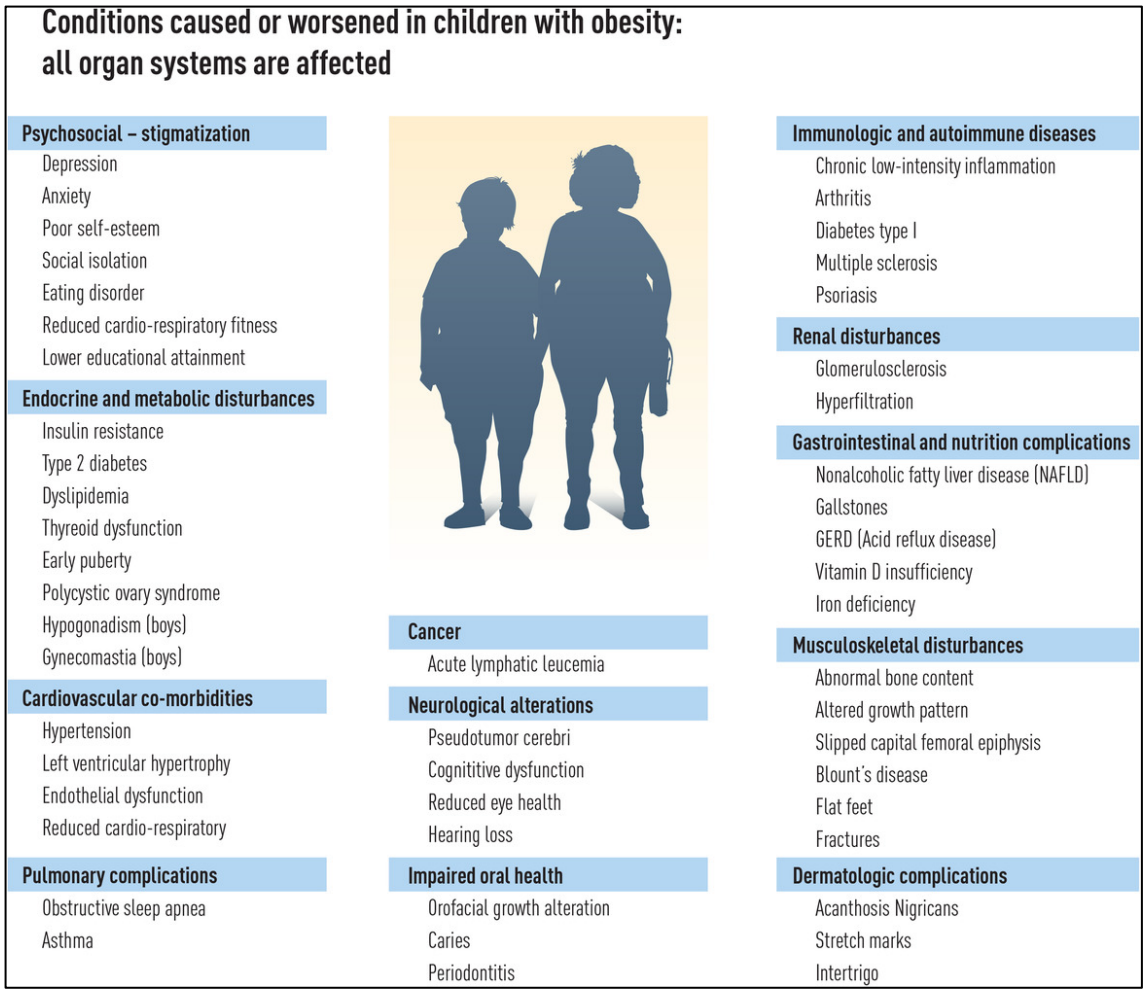
Em um estudo multicêntrico brasileiro quase 40,0% dos pacientes apresentaram sobrepeso/obesidade associados à maior prevalência de alguns fatores de risco tradicionais para complicações crônicas relacionadas ao diabetes e a doenças cardiovasculares (GOMES *et al.*, 2023). Os resultados de uma revisão sistemática sobre prevalência de obesidade infantil nos estados brasileiros, apontaram alta prevalência de 12,2% no Brasil, sendo 10,8% em meninas e 12,3% em meninos, com variação de 2,6% no Pará, 14,6% em São Paulo, a 15,8% em Rondônia (SANTOS *et al.*, 2023).

A prevalência de sobrepeso e obesidade entre adolescentes brasileiros ao longo do tempo mostrou claramente um aumento de forma alarmante nos últimos anos. No período de 2000 a 2009, a prevalência de sobrepeso foi de 14,0% e a de obesos foi de 6,0%, enquanto nos anos de 2010 a 2020 a prevalência de sobrepeso e obesos foi, respectivamente, 16,4% e 8,0% (SBARAINI *et al.*, 2021).

Em relação ao isolamento social, utilizado como método para mitigar a pandemia de COVID-19, houve um potencial agravo da obesidade na população de crianças e adolescentes, que levou a um ganho de peso significativo (PELICCIARI *et al.*, 2022), sendo que crianças e adolescentes com obesidade apresentaram espectro mais grave da doença e maior risco de morte do que pacientes sem essa condição (SIMÕES E SILVA *et al.*, 2022).

A alta prevalência de obesidade na infância e adolescência está associada a graves problemas, como aumento do risco de alterações e desgastes ósseos, asma, acidente vascular cerebral, câncer, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardíacas, hipertensão arterial, entre outros, causando potencial aumento do risco de mortalidade precoce devido a quase todos os órgãos do corpo serem afetados (Figura 1) (FANG *et al.*, 2021; KITAHARA *et al.*, 2014; MA *et al.*, 2012; MARCUS *et al.*, 2022; NÓBREGA DA SILVA *et al.*, 2021; SANSONE *et al.*, 2020; TANAMAS *et al.*, 2016; WEIHE *et al.*, 2020; ZHANG; RODRIGUEZ-MONGUIO, 2012) e maiores custos globais de saúde (LING *et al.*, 2023; ULLAH *et al.*, 2024). Além disso, como a obesidade prejudica o funcionamento cognitivo, pode ter um impacto negativo no desempenho acadêmico e educacional de crianças e adolescentes (MAMROT; HANĆ, 2019). Outra doença associada com obesidade é a presença de MetS, uma das principais preocupações relacionadas ao ganho de peso em adolescentes (COOK *et al.*, 2003; KUSCHNIR *et al.*, 2016).

Figura 1 – Doenças e condições causadas ou agravadas pela obesidade durante a infância e adolescência



Fonte: MARCUS *et al.*, 2022

A importância da MetS em adolescentes obesos tem possibilitado intervenções terapêuticas precoces específicas para esses grupamentos (COOK *et al.*, 2003). Isto ampliou a ótica sobre as repercussões advindas da obesidade instalada ainda durante a infância e a adolescência, assim como a presença de um conjunto de alterações metabólicas que ocorre em idades cada vez mais precoces, possibilitando a prevenção das alterações oriundas do ganho de peso (GOODMAN *et al.*, 2007).

Dados extraídos do NHANES (1999-2000 a 2017-2018) demonstraram que, entre adolescentes de 12 a 19 anos, a prevalência de sobrepeso aumentou significativamente de 14,5% para 18,6% e dos obesos de 13,2% para 16,4% (LIU *et al.*, 2023). Já para MetS, com recorte etário de 10 a 19 anos, os dados do NHANES (2011-2018) mostraram uma prevalência global de 2,2%; os meninos apresentaram maior prevalência de MetS (2,6%) em comparação com as meninas (1,7%) (SISAY *et*

al., 2023). O aparecimento do ganho de peso precoce aumenta a possibilidade do desenvolvimento de complicações ou comorbidades. Apesar do reconhecimento dessas complicações, raramente esse conhecimento é aplicado na prática clínica diária devido ao custo dos exames e a falta de padronização adequada para a identificação e interpretação de quadros sindrômicos, quando presentes nesse recorte etário, como na MetS (GOODMAN *et al.*, 2007).

O acompanhamento de algumas variáveis antropométricas pode contribuir na realização do diagnóstico. Entre elas está o perímetro abdominal, uma medida importante para a avaliação do risco dessa doença e de suas complicações em adultos. No entanto, na infância e na adolescência, a medida da circunferência abdominal apresenta variações em razão do crescimento físico e da maturação biológica, o que faz com que os pontos de corte devam ser aferidos conforme faixa etária, sexo e etnia (BERGMANN *et al.*, 2010).

Diante destas constatações, apesar das dificuldades na interpretação dessa variável antropométrica, a literatura advoga que a medida da obesidade central, traduzida por meio da obtenção da circunferência abdominal, deve ser considerada como uma importante ferramenta no diagnóstico da MetS, também no período da infância e adolescência (LEE *et al.*, 2008).

A avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes também deve incluir a história médica pregressa, o histórico alimentar e os hábitos alimentares, além da avaliação antropométrica, que pode ser complementada por avaliações laboratoriais, bioquímicas e por técnicas de mensuração da composição corporal. Os indicadores nutricionais antropométricos indicados pela OMS considerados padrão ouro são: peso, estatura e IMC, conforme idade e sexo (DE ONIS *et al.*, 2007).

4 CONCLUSÃO

Os níveis de IL-1β, IL-6, IL-10 e IP-10 estão elevados em adolescentes com obesidade grave e essas citocinas podem servir como ferramenta para o diagnóstico de MetS. Em relação à presença de infecção por ADV36, houve aumento do IMC no grupo de obesos, aproximando esses índices do grupo com obesidade grave, sugerindo que o ADV36 causa agravamento do ganho de peso. A correlação da infecção com sexo e MetS não ocorreu, apesar da maior frequência em meninas.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi:10.1016/j.biopha.2021.111315

2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

3. Almgren M, Atkinson R, He J, et al. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One*. 2012;7(7):e41652. doi:10.1371/journal.pone.0041652

4. Arnberg N, Lenman A. Special Issue "Adenovirus Pathogenesis". *Viruses*. 2021;13(6):1112. Published 2021 Jun 10. doi:10.3390/v13061112

5. Arrigo T, Chirico V, Salpietro V, et al. High-mobility group protein B1: a new biomarker of metabolic syndrome in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):631-638. Published 2013 Mar 15. doi:10.1530/EJE-13-0037

6. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:440. Published 2012 Jun 18. doi:10.1186/1471-2458-12-440

7. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996;93(1):54-59. doi:10.1161/01.cir.93.1.54

8. Barrera-Alcocer J, García-Benavides L, Muñoz-Valle JF, et al. Presence of Adenovirus-36 DNA in Adipose Tissue of Women: Relationship with Adipocyte Morphology and the Expression of C/EBPβ and HIF-1α. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:477-486. Published 2021 Feb 3. doi:10.2147/DMSO.S285341

9. Bateman CM, Kesson AM, Shaw PJ. Pancreatitis and adenoviral infection in children after blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(12):807-811. doi:10.1038/sj.bmt.1705526

10. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302

11. Berenson GS, Srinivasan SR. Emergence of obesity and cardiovascular risk for coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol*. 2001;4(3):116-121. doi:10.1111/j.1520-037x.2001.00537.x

12. Berger PK, Pollock NK, Laing EM, et al. Association of adenovirus 36 infection with adiposity and inflammatory-related markers in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3240-3246. doi:10.1210/jc.2014-1780

13. Bergmann GG, Gaya A, Halpern R, et al. Waist circumference as screening instrument for cardiovascular disease risk factors in schoolchildren. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):411-416. doi:10.2223/JPED.2026

14. Bertzbach LD, Seddar L, von Stromberg K, Ip W-H, Dobner T, Hidalgo P. The adenovirus DNA-binding protein DBP. *J Virol*. 2024;98(2):e0188523. doi:10.1128/jvi.01885-23

15. Boeynaems JM, Communi D. Modulation of inflammation by extracellular nucleotides. *J Invest Dermatol*. 2006;126(5):943-944. doi:10.1038/sj.jid.5700233

16. Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A, et al. Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Front Microbiol*. 2019;10:2837. Published 2019 Dec 17. doi:10.3389/fmicb.2019.02837

17. Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther*. 2006;112(2):358-404. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.04.013

18. Brandão AP, Brandão AA, Berenson GS, Fuster V. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes [Metabolic syndrome in children and adolescents]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(2):79-81. doi:10.1590/s0066-782x2005001500001

19. Calcaterra V, Larizza D, De Silvestri A, et al. Gender-based differences in the clustering of metabolic syndrome factors in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):279-288. doi:10.1515/jpem-2019-0134

20. Calfee CS, Matthay MA. Clinical immunology: Culprits with evolutionary ties. *Nature*. 2010;464(7285):41-42. doi:10.1038/464041a

21. Calogero S, Grassi F, Aguzzi A, et al. The lack of chromosomal protein Hmg1 does not disrupt cell growth but causes lethal hypoglycaemia in newborn mice. *Nat Genet*. 1999;22(3):276-280. doi:10.1038/10338

22. Cancelier ACL, Rezin GT, Fernandes J, et al. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: the review of the pathophysiology. *Nutr Res*. 2021;86:60-67. doi:10.1016/j.nutres.2020.12.004

23. Cancelier ACL, V Dhurandhar N, Peddibhotla S, et al. Adenovirus 36 infection and daycare starting age are associated with adiposity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(4):420-425. doi:10.1016/j.jped.2020.08.002

24. Caprio S, Weiss R. The metabolic phenotype of pre-diabetes in obese youth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(5):270-275. doi:10.1016/s0939-4753(04)80054-1

25. Castro-Piñero J, Laurson KR, Artero EG, et al. Muscle strength field-based tests to identify European adolescents at risk of metabolic syndrome: The HELENA study. *J Sci Med Sport*. 2019;22(8):929-934. doi:10.1016/j.jsams.2019.04.008

26. Chang CC, Wu CL, Su WW, et al. Interferon gamma-induced protein 10 is associated with insulin resistance and incident diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2015;5:10096. Published 2015 May 11. doi:10.1038/srep10096

27. Chang SY, Lee CN, Lin PH, et al. A community-derived outbreak of adenovirus type 3 in children in Taiwan between 2004 and 2005. *J Med Virol*. 2008;80(1):102-112. doi:10.1002/jmv.21045

28. Chou SY, Ajoy R, Changou CA, Hsieh YT, Wang YK, Hoffer B. CCL5/RANTES contributes to hypothalamic insulin signaling for systemic insulin responsiveness through CCR5. *Sci Rep*. 2016;6:37659. Published 2016 Nov 29. doi:10.1038/srep37659

29. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005;46(11):2347-2355. doi:10.1194/jlr.M500294-JLR200

30. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-891. doi:10.1038/nature01326

31. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-827. doi:10.1001/archpedi.157.8.821

32. da Silva Fernandes J, Schuelter-Trevisol F, Cancelier ACL, et al. Adenovirus 36 prevalence and association with human obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(6):1342-1356. doi:10.1038/s41366-021-00805-6

33. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33 Suppl 1:S60-S65. doi:10.1038/ijo.2009.20

34. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newburger JW, Rifai N. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination

Surveys. *Clin Chem*. 2006;52(7):1325-1330. doi:10.1373/clinchem.2006.067181

35. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-667. doi:10.2471/blt.07.043497

36. Dela Cruz CS, Pasnick S, Gross JE, et al. Adenovirus Infection and Outbreaks: What You Need to Know. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(7):P13-P14. doi:10.1164/rccm.1997P13

37. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(8):989-996. doi:10.1038/sj.ijo.0801319

38. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*. 2002;132(10):3155-3160. doi:10.1093/jn/131.10.3155

39. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17(1):212. Published 2019 Nov 25. doi:10.1186/s12916-019-1449-8

40. Dubberke ER, Tu B, Rivet DJ, et al. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26. *J Neurovirol*. 2006;12(3):235-240. doi:10.1080/13550280600846633

41. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011;16(5):1663-1674. Published 2011 Jan 1. doi:10.2741/3812

42. Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. Adenovirus 36 infection and obesity. *J Clin Virol*. 2012;55(2):95-100. doi:10.1016/j.jcv.2012.06.009

43. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. Published 2022 Jan 12. doi:10.3390/ijms23020786

44. Fang X, Wang X, Song Z, et al. Causal association of childhood obesity with cancer risk in adulthood: A Mendelian randomization study. *Int J Cancer*. 2021;149(7):1421-1425. doi:10.1002/ijc.33691

45. Ferraro KF, Thorpe RJ Jr, Wilkinson JA. The life course of severe obesity: does childhood overweight matter?. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2003;58(2):S110-S119. doi:10.1093/geronb/58.2.s110

46. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents:

the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 2007;150(1):12-17.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.042

47. Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. Adenovirus 36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010;126(4):721-726. doi:10.1542/peds.2009-3362

48. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):208-215. doi:10.1590/s0004-27302006000200007

49. Genoni G, Prodam F, Marolda A, et al. Obesity and infection: two sides of one coin. *Eur J Pediatr*. 2014;173(1):25-32. doi:10.1007/s00431-013-2178-1

50. Gomes MB, Santos DC, Drummond K, et al. Prevalence of overweight/obesity and its relationship with metabolic syndrome and fatty liver index in adult patients with type 1 diabetes. A Brazilian multicenter study. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):28. Published 2023 Feb 23. doi:10.1186/s13098-023-00996-0

51. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2007;115(17):2316-2322. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669994

52. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-2450. doi:10.2337/diabetes.50.11.2444

53. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis*. 2007;45(9):1120-1131. doi:10.1086/522188

54. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322

55. Guerreiro VA, Carvalho D, Freitas P. Obesity, Adipose Tissue, and Inflammation Answered in Questions. *J Obes*. 2022;2022:2252516. Published 2022 Jan 22. doi:10.1155/2022/2252516

56. Gul Siraz U, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Ozturk A, Cicek B, Kurtoglu S. Triponderal mass index is as strong as body mass index in the determination of obesity and adiposity. *Nutrition*. 2023;105:111846. doi:10.1016/j.nut.2022.111846

57. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017;(288):1-8.

58. Harakeh S, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Chemokines and their association with body mass index among healthy Saudis. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(1):6-11. doi:10.1016/j.sjbs.2019.03.006

59. Hedderwick SA, Greenson JK, McGaughy VR, Clark NM. Adenovirus cholecystitis in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998;26(4):997-999. doi:10.1086/517647

60. Huang LY, Chiu CJ, Hsing CH, Hsu YH. Interferon Family Cytokines in Obesity and Insulin Sensitivity. *Cells*. 2022;11(24):4041. Published 2022 Dec 14. doi:10.3390/cells11244041

61. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-237. doi:10.1242/dmm.001180

62. Huang YC, Huang SL, Chen SP, et al. Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children. *J Clin Virol*. 2013;57(4):300-304. doi:10.1016/j.jcv.2013.03.017

63. Hueso L, Ortega R, Selles F, et al. Upregulation of angiostatic chemokines IP-10/CXCL10 and I-TAC/CXCL11 in human obesity and their implication for adipose tissue angiogenesis. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(8):1406-1417. doi:10.1038/s41366-018-0102-5

64. Ingelsson E, Hulthe J, Lind L. Inflammatory markers in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(7):502-509. doi:10.1111/j.1365-2362.2008.01962.x

65. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):331-339. doi:10.1086/505498

66. Ito M, Hirabayashi N, Uno Y, Nakayama A, Asai J. Necrotizing tubulointerstitial nephritis associated with adenovirus infection. *Hum Pathol*. 1991;22(12):1225-1231. doi:10.1016/0046-8177(91)90104-w

67. Khanal S, Ghimire P, Dhamoon AS. The Repertoire of Adenovirus in Human Disease: The Innocuous to the Deadly. *Biomedicines*. 2018;6(1):30. Published 2018 Mar 7. doi:10.3390/biomedicines6010030

68. Kim CS, Park HS, Kawada T, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(9):1347-1355. doi:10.1038/sj.ijo.0803259

69. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, et al. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m2) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673. Published 2014 Jul 8. doi:10.1371/journal.pmed.1001673

70. Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S, et al. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. *Microb Pathog*. 2017;108:27-31. doi:10.1016/j.micpath.2017.04.034

71. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol*. 2011;12(3):231-238. doi:10.1038/ni.1990

72. Krishnapuram R, Kirk-Ballard H, Dhurandhar EJ, et al. Insulin receptor-independent upregulation of cellular glucose uptake. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):146-153. doi:10.1038/ijo.2012.6

73. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251-265. doi:10.1016/j.mayocp.2016.09.017

74. Kuschnir MC, Bloch KV, Szklo M, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents [published correction appears in Rev Saude Publica. 2016 Dec 22;50:11serr]. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):11s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006701

75. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-2716. doi:10.1001/jama.288.21.2709

76. Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):750-761. Published 2011 Oct 25. doi:10.1038/nri3088

77. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. 2008;152(2):177-184. doi:10.1016/j.jpeds.2007.07.053

78. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(5):e13178. doi:10.1111/aji.13178

79. Li W, Chen D, Peng Y, Lu Z, Kwan MP, Tse LA. Association Between Metabolic Syndrome and Mortality: Prospective Cohort Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e44073. Published 2023 Sep 5. doi:10.2196/44073

80. Li Y, Xiang M, Yuan Y, et al. Hemorrhagic shock augments lung endothelial cell activation: role of temporal alterations of TLR4 and TLR2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(6):R1670-R1680. doi:10.1152/ajpregu.00445.2009

81. Ling J, Chen S, Zahry NR, Kao TA. Economic burden of childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24(2):e13535. doi:10.1111/obr.13535

82. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):441-462. doi:10.1128/CMR.00116-13

83. Liu J, Mark Park YM, Ma J, Lavie CJ. Trends in Metabolic Phenotypes of Obesity Among US Adolescents, NHANES 1999-2018. *Mayo Clin Proc*. 2023;98(4):633-636. doi:10.1016/j.mayocp.2023.01.025

84. Liu Y, Yuan Y, Li Y, et al. Interacting neuroendocrine and innate and acquired immune pathways regulate neutrophil mobilization from bone marrow following hemorrhagic shock. *J Immunol*. 2009;182(1):572-580. doi:10.4049/jimmunol.182.1.572

85. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-184. doi:10.1172/JCI29881

86. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-2117. doi:10.1172/JCI57132

87. Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(4):586-602. doi:10.1055/s-0036-1584923

88. Ma Y, Hébert JR, Manson JE, et al. Determinants of racial/ethnic disparities in incidence of diabetes in postmenopausal women in the U.S.: The Women's Health Initiative 1993-2009. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2226-2234. doi:10.2337/dc12-0412

89. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122(16):1604-1611. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940809

90. Mamrot P, Hanć T. The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:59-68. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.08.021

91. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004;25(12):677-686. doi:10.1016/j.it.2004.09.015

92. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. *J Intern Med*. 2022;292(6):870-891. doi:10.1111/joim.13547

93. Marjani A, Khatami A, Saadati H, et al. Association of adenovirus 36 infection and obesity; An updated meta-analysis of community-based studies. *Rev Med Virol*. 2022;32(1):e2255. doi:10.1002/rmv.2255

94. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014;6:13. Published 2014 Mar 3. doi:10.12703/P6-13

95. Messiah SE, Xie L, Kapti EG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome by household food insecurity status in the United States adolescent population, 2001-2020: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*. 2024;119(2):354-361. doi:10.1016/j.ajcnut.2023.11.014

96. Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE. Innate-Immunity Genes in Obesity. *J Pers Med*. 2021;11(11):1201. Published 2021 Nov 14. doi:10.3390/jpm11111201

97. Na HN, Hong YM, Ye MB, Park S, Kim IB, Nam JH. Adenovirus 36 attenuates weight loss from exercise but improves glycemic control by increasing mitochondrial activity in the liver. *PLoS One*. 2014;9(12):e114534. Published 2014 Dec 5. doi:10.1371/journal.pone.0114534

98. Na HN, Nam JH. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis*. 2012;205(6):914-922. doi:10.1093/infdis/jir864

99. Nam JH, Na HN, Atkinson RL, Dhurandhar NV. Genomic stability of adipogenic human adenovirus 36. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(2):321-324. doi:10.1038/ijo.2013.67

100. Nativel B, Marimoutou M, Thon-Hon VG, et al. Soluble HMGB1 is a novel adipokine stimulating IL-6 secretion through RAGE receptor in SW872 preadipocyte cell line: contribution to chronic inflammation in fat tissue. *PLoS One*. 2013;8(9):e76039. Published 2013 Sep 20. doi:10.1371/journal.pone.0076039

101. Nóbrega da Silva V, Goldberg TBL, Silva CC, et al. Impact of metabolic syndrome and its components on bone remodeling in adolescents. *PLoS One*. 2021;16(7):e0253892. Published 2021 Jul 1. doi:10.1371/journal.pone.0253892

102. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170. doi:10.1016/S2352-4642(21)00374-6

103. Oda E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):3-8. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.002

104. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012;(82):1-8.

105. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288(14):1728-1732. doi:10.1001/jama.288.14.1728

106. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin-1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324(12):1208-1210. doi:10.1001/jama.2020.14590

107. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846

108. Paiva MHP, Miranda Filho VA, Oliveira ARS, Cruz KJC, Araújo RMS, Oliveira KA. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Brazilian adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Rev Paul Pediatr*. 2022;41:e2021145. Published 2022 Jul 6. doi:10.1590/1984-0462/2023/41/2021145

109. Panayi GS, Corrigall VM, Henderson B. Stress cytokines: pivotal proteins in immune regulatory networks; Opinion. *Curr Opin Immunol*. 2004;16(4):531-534. doi:10.1016/j.coi.2004.05.017

110. Pasarica M, Mashtalir N, McAllister EJ, et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. *Stem Cells*. 2008;26(4):969-978. doi:10.1634/stemcells.2007-0868

111. Pasarica M, Shin AC, Yu M, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(11):1905-1913. doi:10.1038/oby.2006.222

112. Pelicciari CR, Artioli TO, Longui CA, Monte O, Kochi C. The impact of COVID-19 in children and adolescents with obesity in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):256-260. doi:10.20945/2359-3997000000462

113. Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses*. 2015;7(7):3719-3740. Published 2015 Jul 8. doi:10.3390/v7072787

114. Radetti G, Fanolla A, Grugni G, Lupi F, Sartorio A. Indexes of adiposity and body composition in the prediction of metabolic syndrome in obese children and adolescents: Which is the best?. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(11):1189-1196. doi:10.1016/j.numecd.2019.06.011

115. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica [Relation of serum levels of C-reactive protein to anthropometric meaurements; a sustematic review of studies in South America]. *Nutr Hosp*. 2012;27(4):971-977. doi:10.3305/nh.2012.27.4.5792

116. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta*. 2019;496:35-44. doi:10.1016/j.cca.2019.06.019

117. Reinehr T, Roth CL. Inflammation Markers in Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):131. Published 2018 Oct 18. doi:10.1007/s11892-018-1110-5

118. Rizzo AC, Goldberg TB, Silva CC, Kurokawa CS, Nunes HR, Corrente JE. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J*. 2013;12:19. Published 2013 Jan 30. doi:10.1186/1475-2891-12-19

119. Robbins GR, Wen H, Ting JP. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases. *Mol Cell*. 2014;54(2):297-308. doi:10.1016/j.molcel.2014.03.029

120. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379

121. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol*. 2007;28(10):429-436. doi:10.1016/j.it.2007.08.004

122. Salehian B, Forman SJ, Kandeel FR, Bruner DE, He J, Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(5):850-852. doi:10.3201/eid1605.091271

123. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1-23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009

124. Sanchez-Aguillon F, Alarcon-Valdes P, Rojano-Rodriguez M, et al. Presence of human adenovirus 36 in visceral fat tissue, viral load, and analysis of its genetic variability. *J Med Virol*. 2023;95(8):e29015. doi:10.1002/jmv.29015

125. Sandkovsky U, Vargas L, Florescu DF. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16(8):416. doi:10.1007/s11908-014-0416-y

126. Sansone F, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F. Asthma and Obesity in Children. *Biomedicines*. 2020;8(7):231. Published 2020 Jul 21. doi:10.3390/biomedicines8070231

127. Santos FP, Silva EAF, Baêta CLV, Campos FS, Campos HO. Prevalence of childhood obesity in Brazil: a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2023;69(2):fmad017. doi:10.1093/tropej/fmad017

128. Sbaraini M, Cureau FV, Ritter JDA, et al. Prevalence of overweight and obesity among Brazilian adolescents over time: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2021;24(18):6415-6426. doi:10.1017/S1368980021001464

129. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation [published correction appears in Nature. 2010 Sep 30;467(7315):622]. *Nature*. 2002;418(6894):191-195. doi:10.1038/nature00858

130. Shang Q, Wang H, Song Y, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: a meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):895-900. doi:10.1002/oby.20533

131. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-367. doi:10.1177/1074248416686187

132. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425(6957):516-521. doi:10.1038/nature01991

133. Simões E Silva AC, Vasconcelos MA, Colosimo EA, et al. Outcomes and risk factors of death among hospitalized children and adolescents with obesity and COVID-19 in Brazil: An analysis of a nationwide database. *Pediatr Obes*. 2022;17(9):e12920. doi:10.1111/ijpo.12920

134. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111(15):1985-1991. doi:10.1161/01.CIR.0000161837.23846.57

135. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension*. 2006;48(4):730-736. doi:10.1161/01.HYP.0000237863.24000.50

136. Sisay BG, Jima BR, Habtamu M, Gebru NW, Hassen HY. Predictive ability of anthropometric indices in identifying metabolic syndrome among US adolescents 10 to 19 years old: Analysis from the National Health and

Nutrition Examination Survey 2011 to 2018 data set. *Nutrition*. 2023;113:112081. doi:10.1016/j.nut.2023.112081

137. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Temporal association between obesity and hyperinsulinemia in children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1999;48(7):928-934. doi:10.1016/s0026-0495(99)90231-7

138. Supriya R, Tam BT, Yu AP, et al. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201585. Published 2018 Aug 16. doi:10.1371/journal.pone.0201585

139. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(2):108-113. doi:10.1111/j.1399-3062.2006.00184.x

140. Tanamas SK, Ng WL, Backholer K, Hodge A, Zimmet PZ, Peeters A. Quantifying the proportion of deaths due to body mass index- and waist circumference-defined obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):735-742. doi:10.1002/oby.21386

141. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:93. Published 2013 Aug 8. doi:10.3389/fendo.2013.00093

142. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61(2):381-388. doi:10.1007/BF03167055

143. Tureck C, Retondario A, de Moura Souza A, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acids food intake and metabolic syndrome in adolescents 12 to 17 years old: A school-based cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;58:178-185. doi:10.1016/j.clnesp.2023.09.924

144. Ullah A, Singla RK, Batool Z, Cao D, Shen B. Pro- and anti-inflammatory cytokines are the game-changers in childhood obesity-associated metabolic disorders (diabetes and non-alcoholic fatty liver diseases). *Rev Endocr Metab Disord*. Published online May 6, 2024. doi:10.1007/s11154-024-09884-y

145. Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4560-4565. doi:10.1073/pnas.0400983101

146. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr*

Gastroenterol Hepatol Nutr. 2020;23(3):189-230. doi:10.5223/pghn.2020.23.3.189

147. Wang WH, Wang HL. Fulminant adenovirus hepatitis following bone marrow transplantation. A case report and brief review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(5):e246-e248. doi:10.5858/2003-127-e246-FAHFBM

148. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(3):176-188. doi:10.3109/09540261.2012.688195

149. Weihe P, Spielmann J, Kielstein H, Henning-Klusmann J, Weihrauch-Blüher S. Childhood Obesity and Cancer Risk in Adulthood. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):204-212. doi:10.1007/s13679-020-00387-w

150. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(4):472-479. doi:10.1007/s13679-019-00357-x

151. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism*. 2019;92:147-152. doi:10.1016/j.metabol.2018.12.001

152. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496(7446):445-455. doi:10.1038/nature12034

153. Xiang M, Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury. *Mol Med*. 2010;16(1-2):69-82. doi:10.2119/molmed.2009.00097

154. Xiang M, Yin L, Li Y, et al. Hemorrhagic shock activates lung endothelial reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase via neutrophil NADPH oxidase. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(3):333-340. doi:10.1165/rcmb.2009-0408OC

155. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):128. Published 2018 Dec 31. doi:10.3390/ijms20010128

156. Yamada S, Maruyama I. HMGB1, a novel inflammatory cytokine. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):36-42. doi:10.1016/j.cca.2006.07.019

157. Yamada T, Hara K, Kadowaki T. Association of adenovirus 36 infection with obesity and metabolic markers in humans: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2012;7(7):e42031. doi:10.1371/journal.pone.0042031

158. Zhang C, Ward J, Dauch JR, Tanzi RE, Cheng HT. Cytokine-mediated inflammation mediates painful neuropathy from metabolic syndrome. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192333. Published 2018 Feb 6. doi:10.1371/journal.pone.0192333

159. Zhang H, Rodriguez-Monguio R. Racial disparities in the risk of developing obesity-related diseases: a cross-sectional study. *Ethn Dis*. 2012;22(3):308-316.

160. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-107. doi:10.1038/nature08780

161. Zhang T, Zhang H, Li Y, et al. Long-term Impact of Temporal Sequence from Childhood Obesity to Hyperinsulinemia on Adult Metabolic Syndrome and Diabetes: The Bogalusa Heart Study. *Sci Rep*. 2017;7:43422. Published 2017 Feb 23. doi:10.1038/srep43422

162. Zhang T, Zhang H, Li Y, et al. Temporal Relationship Between Childhood Body Mass Index and Insulin and Its Impact on Adult Hypertension: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):818-823. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07991

163. Zhou D, Huang C, Lin Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. *Cell Signal*. 2014;26(2):192-197. doi:10.1016/j.cellsig.2013.11.004

164. Zimmermann MB, Gübeli C, Püntener C, Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):838-843. doi:10.1093/ajcn/79.5.838

165. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x