

**ARIANE RIBEIRO DE FREITAS ROCHA**

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS, PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL E  
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES**

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

Orientadora: Silvia Eloiza Priore

**VIÇOSA - MINAS GERAIS  
2022**

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

T

R672m  
2022 Rocha, Ariane Ribeiro de Freitas, 1990-  
Marcadores inflamatórios, percentual de gordura corporal e  
componentes da síndrome metabólica em adolescentes / Ariane  
Ribeiro de Freitas Rocha. – Viçosa, MG, 2022.  
1 dissertação eletrônica (125 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndices.

Orientador: Silvia Eloiza Priore.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,  
Nutrição e Saúde, 2022.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.277>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Obesidade em adolescentes. 2. Distúrbios do  
metabolismo dos lipídeos. 3. Inflamação - Aspectos  
imunológicos. I. Priore, Silvia Eloiza, 1957-. II. Universidade  
Federal de Viçosa. Nutrição e Saúde. Programa de  
Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 616.398

Bibliotecário(a) responsável: Euzébio Luiz Pinto CRB 6/3317

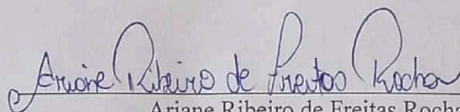
ARIANE RIBEIRO DE FREITAS ROCHA

MARCADORES INFLAMATÓRIOS, PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL E  
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES

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

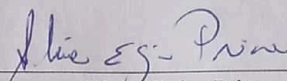
APROVADA: 21 de fevereiro de 2022.

Assentimento:



Ariane Ribeiro de Freitas Rocha

Autora



Silvia Eloiza Priore

Orientadora

## DEDICATÓRIA

Maria José Cardoso Ribeiro, 76 anos, desde menina sonhou ser professora. Estudou até o quarto ano primário, e depois ouviu de seu pai que estudo não era para ela. Não teve apoio, não teve quem nela acreditasse. Confiou em Deus. Depositou nele suas forças e antes de se tornar moça, foi enfrentar o mundo com o trabalho de suas mãos. E trabalhou lavando, passando, cozinhando. Sabia que a vida não seria fácil, como de fato não foi, e com muito sacrifício tentou buscar uma vida melhor.

Construiu sua família, com seu esposo Attanôr Ribeiro (*in memorian*), criou seus dois filhos Adelmo e Rejane, e novamente sonhou – Não fui, mas meus filhos podem ser! Contudo, cada um deles seguiu caminhos diferentes, e o sonho não se realizou. Maria, que também era conhecida como “a trabalhadora”, “que não para nunca”, “que não existe”, continuou trabalhando, e muito. Noites adentro lavando e passando roupas, dias inteiros faxinando casa de estudantes da UFV, e pensando “será que um dia alguém da minha família também irá estudar, se formar, e ter uma vida melhor? ”

Mulher de fé, trabalhou incessantemente para construir casas e não desamparar sua família, afinal, sabia que não poderia ser professora, mas poderia trabalhar e vencer. E foi com trabalho, suor, oração e jejum que ela venceu! Deus ouviu Maria. Concedeu a ela seis netos, os seis formados em ensino superior: Gabriela – Fisioterapeuta; Adelmo Júnior – Agrônomo; Alan Eduardo – Engenheiro; Ariane – Nutricionista; Alisson – Administrador; Débora – Advogada. Sim, os seis formados graças a força dessa Maria.

Maria de fé, de sabedoria, de amor, de luta, de respeito, de humildade, de bondade. Maria cuidou da sua família, e de tantas e tantas outras famílias que cruzaram seu caminho, sem querer nada em troca. Muitos foram abençoados por Maria. E sobre Maria a benção de Deus sempre foi sem medida! Deus a abençoa e ela abençoa a todos. Que Maria! Que força! Que fé! Que esperança!

Se lamentar nunca foi de seu feitio, e desistir jamais lhe ocorreu! Seu lema: “Um dia após o outro, a noite no meio para consertar, e Deus acima de tudo para nos abençoar! ” Maria lutou, construiu o que nós consideramos um império, para quem só pôde estudar quatro anos do ensino fundamental.

Alcançou o que muitos, com todos os recursos não alcançam. E por isso ela é grata. Contudo, mesmo que lentamente, o sonho de menina ainda pulsa em seu coração. O que ela ainda não percebeu, é que Deus a fez professora. Sim! Professora da vida! Afinal, suas palavras sempre foram um abraço para todos que a cercam.



Tem, por mais de 70 anos, lecionado as matérias: “Viver com respeito e honestidade”, “O valor do trabalho honesto”, “A importância de ajudar o próximo”, “A arte de se refazer quantas vezes for necessário”. Maria segurou a minha mão e me trouxe aqui. Tem sido avó, mãe, pai, amiga, conselheira e professora.

E, após todos esses anos de luta, eu tenho orgulho de dizer que me torno agora o que ela projetou para si: professora. E graças a tudo que ela fez por mim, posso então ser chamada de MESTRA, preparada para lecionar em ensino superior! O que ela sonhou ser, com toda sua fé e suor, me fez alcançar.

“Vó, sua força me inspira, me sustenta, me ensina. Eu sou mais feliz por ter você, e só cheguei até aqui porque você me abençoou. Eu te amo, muito mais do que caberia dizer em palavras”.

***Por tudo isso, dedico esta Dissertação de Mestrado a minha avó Maria José Cardoso Ribeiro.***

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço ao meu Senhor Jesus, que de um modo tão maravilhoso me trouxe até aqui. Me visitou em sonhos na noite de 16 de setembro de 2019, me mostrando o caminho que eu precisava trilhar naquele momento tão delicado da minha vida; e foi justamente quando a inscrição para a prova do mestrado abriu. Ele me mostrou que me daria, e me deu! Deu todas as condições para que eu pudesse vivenciar aquilo que aos meus olhos seria impossível. Por todo amor e fidelidade com que me susteve, tirando meus medos, colhendo minhas lágrimas e me fazendo mais do que vitoriosa, eu o louvo. A Ele toda honra, glória e louvor, pelos séculos dos séculos. Minha vida entrego em seu altar, todos os dias.

Ao meu esposo e amigo Neimar Rocha, que tem caminhado comigo desde a época do cursinho, e que foi o primeiro a acreditar em mim. Me apoiou em todos os sentidos, e abriu mão de tantas coisas para que eu pudesse chegar até aqui. Com tanto amor tem crescido comigo, e tem feito meus dias mais leves. Nos dias de amargura tem segurado minha mão e mesmo diante das dificuldades, me ajuda a ver sempre o lado bom da vida. Ao longo desses 14 anos juntos, nunca mediu esforços para me ver feliz e todos os dias luta para que alcancemos grandes vitórias. Agradeço pela paciência e por nunca desistir de mim. “Eu te amo muito, meu Neimar!”

Ao meu tão amado filho Levi Ribeiro. O grande amor da minha vida, que me transformou e todos os dias me ensina tanto. Agradeço por, mesmo tão pequenino, compreender minha ausência. Quantas vezes precisei deixá-lo para estudar... O peso das escolhas sempre me dói! Tentei aproveitar ao máximo cada momento junto, mesmo que fosse por poucos minutos na hora do meu almoço. Ele tem sido minha força, minha inspiração. Por ele eu luto e vou até o fim! Conciliar a vida acadêmica com a maternidade foi um grande desafio, mas que com muito amor tentei equilibrar, sabendo que nunca seria suficiente, jamais perfeito, mas sempre, dei tudo de mim. Ser mãe foi o que de mais grandioso aconteceu comigo e o meu Levi é a razão de eu ter chegado onde cheguei, sabendo que posso muito mais. “Meu filho, a mamãe te ama tanto! Perdoa minha ausência e saiba que enquanto eu viver eu vou te amar e te proteger”.

A minha avó Maria José, luz em minha vida. A quem, com tanto amor, dedico este trabalho.

Aos meus pais, Rejane Ribeiro e Jorge Freitas, por terem lutado por mim e me ensinado o caminho do bem. Em especial, agradeço à minha mãe que me apoiou e por quase dois anos “parou” sua vida para que eu pudesse estudar. Cuidou do meu filho e de mim com tanto amor. Por tudo que ela representa, afirmo que esse título também pertence a ela!

Aos meus irmãos, Alan Ribeiro e Alisson Ribeiro, por serem meus melhores amigos. Por me ensinarem, me apoiarem, me fazerem rir de coisas tão bobas, quando eu mais preciso. Vocês me enchem de orgulho e são exemplos para mim. Sou eternamente grata pelo amor que nos une.

A minha cunhada e amiga Juliana Maia, por ser tão especial em minha vida. Pelo amor dedicado ao meu irmão e a todos nós.

A minha sogra Justina Rocha, por todo apoio, palavras de incentivo, conselho e orações.

Ao meu padastro Eduardo Nascimento pelo apoio e carinho de sempre.

A minha amiga Rafaela Vilar, irmã de uma vida, que passou por tanto comigo, me ouvindo, me acalmando, me incentivando e entendendo minha ausência. Tenho certeza de que muito em breve, estaremos rindo de tudo em Paris! Também ao meu grande amigo Douglas Souza por fazer parte de tudo isso e aos meus afilhados Laura e Emanuel Vilar por colorirem minha vida.

A minha amiga Cíntia Souza, irmã de alma, irmã em Cristo, que me envolve com tanto amor e carinho, e que cuida de mim com profissionalismo, mas, acima de tudo, com amor. Toda sexta-feira me faz ter um momento de aconchego, desabafo, gargalhadas.

A minha amiga Mayara Martins, por todo carinho, cumplicidade, incentivo e preocupação, mesmo em minha ausência. Gratidão à Deus por estar em minha vida e por tudo que representa para mim!

Aos amigos de Niterói, em especial a Jeniffer e Leonardo Rocon, Raíssa Machado, Bruna Canazzaro e Lorraina Ramos, por torcerem por mim, mesmo na distância.

A Núbia Morais e Francilene Azevedor por serem mais que amigas de pesquisa. Fui abençoada por Deus quando as conheci. Cada café, almoço, conversa, bolo de aniversário, ajuda, carinho! As palavras de ânimo, os conselhos, as caminhadas na UFV, as tardes de análise, a paciência com todas as minhas dúvidas e ansiedade. Por tudo (e tanto) que representam. Gratidão por todo amor para com o meu filho! Quero poder tê-las comigo até o fim da minha vida.

As “meninas da Silvia”; em especial Jerssica, Carina, Silva, Débora e Dayane, por todo apoio.

A minha orientadora, professora Silvia Priore, que foi muito mais que professora. Tem sido amiga, e exemplo de dedicação e profissionalismo. Sou grata por todo apoio, pelas palavras sinceras e necessárias, pela forma como sempre me fez ver que eu podia mais, pela paciência comigo, e por sempre me dar oportunidade para crescer como pessoa e como profissional. Agradeço por me fazer enxergar a riqueza da Saúde Pública e por ser tão brilhante como docente e pesquisadora. É muito lindo ver a forma como luta pelo que acredita, pelo direito à segurança alimentar, pela saúde, pela educação. Obrigada por me inspirar tanto!

As minhas co-orientadoras, professoras Sylvia, Patrícia, Maria do Carmo, e também a Dayane, pelo apoio, por tantos ensinamentos, por me atenderem com tanta disposição todas as vezes que precisei, pelas importantes colaborações neste trabalho e por serem exemplos de pesquisadoras.

Aos meus professores da UFF, em especial o professor Luiz dos Anjos e Vivian Wahrlich por me darem a oportunidade de trabalhar por quase três anos no LANUFF, onde aprendi tanto.

A Universidade Federal de Viçosa pela oportunidade de realizar uma pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos que me permitiu realizar o mestrado.

“Quem me dera, agora, que as minhas palavras se escrevessem! Quem me dera que se gravassem num livro! E que, com pena de ferro e com chumbo, para sempre fossem esculpidas na rocha! Porque eu sei que o meu Redentor vive, e que por fim se levantará sobre a terra. Vê-lo-ei por mim mesmo, e os meus olhos, e não outros, o verão; e, por isso, o meu coração se consome dentro de mim”. (Jó, 19:23-27).

“Porque desde a antiguidade não se ouviu, nem com ouvidos se percebeu, nem com os olhos se viu um Deus além de ti que trabalha para aquele que nele espera”. (Isaías 64:4)

“Todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito”. (Romanos 8:28)

**MARANATA! O SENHOR JESUS VEM!**

## RESUMO

ROCHA, Ariane Ribeiro de Freitas, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2022. **Inflammatory markers, body fat percentage and components of metabolic syndrome in adolescents.** Orientadora: Silvia Eloiza Priore.

Entre os adultos, o excesso de adiposidade corporal pode promover aumento da secreção de substâncias pro-inflamatórias e anti-inflamatórias que afetam direta ou indiretamente o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Nesses indivíduos, os marcadores inflamatórios são indicados para a mensuração da inflamação e podem estar elevados na presença ou ausência da obesidade, associando-se a instalação da síndrome metabólica. Contudo, ainda não está bem esclarecido se essas condições também ocorrem na adolescência, o que evidencia a necessidade de compreender o comportamento desses indivíduos frente a esse quadro, a fim de se estabelecer formas precoces úteis na proteção da saúde e prevenção de complicações. O objetivo deste estudo foi apresentar revisão sistemática sobre os marcadores inflamatórios, o percentual de gordura corporal e os componentes da síndrome metabólica em adolescentes. Este trabalho de dissertação resultou em dois artigos de revisão sistemática, sendo um deles uma metanálise, portanto, não foi necessário ser submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV). O percentual de gordura corporal em excesso está relacionado com alterações dos níveis dos marcadores inflamatórios, especialmente com o aumento de leptina, PCR, ácido úrico e IL-6, e a redução de adiponectina. Os marcadores inflamatórios também se relacionam com aos componentes da síndrome metabólica (resistência insulínica, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia) nos adolescentes, agravando o quadro de saúde desses. Compreende-se então a necessidade de se avaliar a composição corporal em adolescentes na prática clínica como forma de proteção à saúde, a fim de identificar aqueles que apresentam maior percentual de gordura, uma vez que, mesmo com peso normal, podem apresentar inflamação e fatores de risco cardiometabólico, com risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares e metabólicas nessa fase da vida, que podem se manter, e/ou se agravar na vida adulta.

**Palavras-Chave:** Adolescentes. Inflamação. Gordura Corporal. Distúrbios Metabólicos.

## ABSTRACT

ROCHA, Ariane Ribeiro de Freitas. Universidade Federal de Viçosa, February 2022. **Inflammatory markers, body fat percentage and components of metabolic syndrome in adolescents.** Advisor: Silvia Eloiza Priore.

Among adults, excess body adiposity can promote increased secretion of pro-inflammatory and anti-inflammatory substances that directly or indirectly affect the development of cardiovascular and metabolic diseases. In these individuals, inflammatory markers are indicated for the measurement of inflammation and may be elevated in the presence or absence of obesity, associated with the installation of metabolic syndrome. However, it is still unclear whether these conditions also occur in adolescence, which highlights the need to understand the behavior of these individuals in the face of this situation, in order to establish early forms that are useful in protecting health and preventing complications. The aim of this study was to present a systematic review on inflammatory markers, body fat percentage and components of metabolic syndrome in adolescents. This dissertation work resulted in two systematic review articles, one of which was a meta-analysis, therefore, it was not necessary to be submitted to the Ethics and Research Committee with Human Beings of the Federal University of Viçosa (CEP/UFV). The percentage of excess body fat is related to changes in the levels of inflammatory markers, especially with the increase in leptin, CRP, uric acid and IL-6, and the reduction of adiponectin. Inflammatory markers are also related to the components of the metabolic syndrome (insulin resistance, obesity, arterial hypertension and dyslipidemia) in adolescents, aggravating their health condition. It is therefore understood the need to evaluate body composition in adolescents in clinical practice as a form of health protection, in order to identify those who have a higher percentage of fat, since, even with normal weight, they may present inflammation and factors cardiometabolic risk, with an increased risk of developing cardiovascular and metabolic complications at this stage of life, which may continue and/or worsen in adult life.

**Keywords:** Adolescents. Inflammation. Body fat. Metabolic disorders.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### METODOLOGIA GERAL

Quadro 1 – PECOS: critérios de inclusão de estudos.....	54
---	----

### ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 1

Figure 1 – Flowchart of identification and selection of the articles included in the systematic review.....	80
---	----

Figure 2 – Risk of bias of each item assessed and summary presented as percentages across all studies included in the systematic review.....	81
--	----

### ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 2

Chart 1 – PECOS inclusion for studies. ....	90
---	----

Figure 1 – Flowchart of articles selected in the systematic review .....	93
--	----

Figure 2 – Forestplot for correlation coefficients between body fat percentage and Leptin (A), CRP (B) and Adiponectin (C) in adolescent. ....	105
--	-----

Figure 3 – Risk of bias assessment, according to th Joanna Briggs Institute critical assessment checklist, for cross-sectional studies. ....	106
--	-----

Figura 4 – Risk of bias assessment, according to th Joanna Briggs Institute critical assessment checklist, for cohort studies.....	106
--	-----

## **LISTA DE TABELAS**

### **ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 1**

Table 1 – Summary of the main results of the articles selected for the systematic review. .... 82

Table 2 – Risk of bias for each individual study assessed by Joanna Briggs Institute Critical Assessment Checklist for Prevalence Studies. .... 87

### **ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 2**

Table 1 – Characteristics of the selected studies. .... 96

Table 2 – Mains results of the selected studies. .... 98



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC	Percentual de Gordura Corporal
AGL	Ácido Graxo Livre
AMSTAR	<i>Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
AU	Ácido Úrico
CCNT	Condições Crônicas Não Transmissíveis
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DEXA	Absortometria de Raios-X de Dupla Energia
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
GC	Gordura Corporal
HbA1C	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA-IR	Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência à Insulina
HSL	Hormônio Lipase Sensível
IC	Intervalo de Confiança
IJB	Instituto Joanna Briggs
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	Substrato do Receptor de Insulina
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PC	Perímetro da Cintura
PCR	Proteína C Reativa
PCR- <i>us</i>	Proteína C Reativa Ultrassensível
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews</i>

PROSPERO	<i>International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews</i>
PUBMED	<i>Publisher Medline</i>
PVC	Pico de Velocidade de Crescimento
RI	Resistência à Insulina
SCIELO	Scientific Eletronic Library Online
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SM	Síndrome Metabólica
TAB	Tecido Adiposo Branco
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumor Alpha
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>15</b>
1.1. Referências .....	17
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
2.1. Adolescência .....	20
2.2. Obesidade na adolescência .....	21
2.3. Síndrome Metabólica em adolescentes .....	23
2.4. Adolescentes eutróficas pelo IMC com elevado percentual de gordura corporal.....	29
2.5. Tecido adiposo e inflamação .....	32
2.6. Marcadores inflamatórios.....	34
2.5.1. Citocinas Pró-Inflamatórias – Interleucina-6 e TNF- $\alpha$ .....	34
2.5.2. Citocinas Anti-inflamatórias – IL-10 .....	35
2.5.3. Adipocitocina – Leptina .....	36
2.5.4. Marcador de Inflamação Sintetizado pelos Hepatócitos – PCR.....	37
2.5.5. Ácido Úrico .....	38
2.7. Fatores de risco cardiovasculares e metabólicos em adolescentes eutróficas pelo IMC com elevado percentual de gordura corporal.....	38
2.8. Referências .....	40
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>49</b>
3.1. Referências .....	50
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>
4.1. Objetivo geral .....	51
4.2. Objetivos específicos.....	51
<b>5. METODOLOGIA GERAL .....</b>	<b>52</b>
5.1. Revisão sistemática (Artigo 1) .....	52
5.2. Revisão sistemática e metanálise (Artigo 2) .....	53
5.3. Referências .....	56
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
6.1. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 1: INFLAMMATORY BIOMARKERS AND COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	57
6.2. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 2: INFLAMMATORY MARKES AND BODY FAT PERCENTAGE IN ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. ....	88
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>125</b>

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) a adolescência é o período cronológico que vai dos 10 aos 19 anos, 11 meses e 29 dias, no qual ocorrem importantes transformações físicas e psicossociais que levam o indivíduo a crescer e se desenvolver, passando da infância para a vida adulta (WHO, 2005; BRASIL, 2018).

Nesse período as mudanças comportamentais podem levar a hábitos pouco saudáveis, como a ingestão excessiva de alimentos com elevado teor de açúcar, sódio e gorduras, o baixo consumo de fontes de fibras e micronutrientes, e o estilo de vida sedentário. A associação do sedentarismo com os hábitos alimentares inadequados tem se apresentado, juntamente com os componentes genéticos e fisiológicos, como fatores de risco para o sobrepeso e a obesidade (PRIORE; FARIA; FRANCESCHINI, 2010; FLORES *et al.*, 2013; BARBALHO *et al.*, 2020).

A obesidade é uma condição crônica não transmissível (CCNT)<sup>1</sup> de caráter multifatorial, que consiste no excesso de gordura corporal acumulada em virtude do balanço energético positivo, e que está ligada a distúrbios metabólicos como resistência insulínica, dislipidemias e hipertensão (WHO, 2000). Considerada uma epidemia mundial, a obesidade atinge milhões de pessoas em todo mundo, e especialmente entre os adolescentes, apresentou aumento de dez vezes nas últimas quatro décadas, se apresentando como uma das CCNT mais prevalente nesses indivíduos (ABARCA-GÓMEZ *et al.*, 2017).

No Brasil, de acordo com relatório do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN, 2020), 9,8% dos adolescentes apresentam obesidade, o que pode levá-los ao risco de desenvolver complicações na saúde, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. As estimativas mostram que em 2030 o país alcançará a 5ª posição no ranking mundial entre os países com mais adolescentes obesos (WHO, 2019; MENDONÇA; RODRIGUES, 2020).

O adolescente com excesso de peso apresenta chances aumentadas de se tornar um adulto obeso e de desenvolver, ainda na adolescência e manter na vida adulta, complicações metabólicas como as doenças crônicas, a exemplo da hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, intolerância à glicose e formação de placas ateroscleróticas, com grandes riscos de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) (LEE; YOON, 2018; GUIMARÃES JÚNIOR *et al.*, 2018; ASGHARI *et al.*, 2019). Segundo Juonala *et al.* (2011) 80% dos adolescentes com excesso de peso permanecerão obesos quando adultos. Ainda, 60% desses adolescentes já apresentam ao menos um fator de risco para doenças cardiovasculares, as quais são as principais responsáveis pelas mortes prematuras em adultos (AMORIM *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019; ASGHARI *et al.*, 2019).

<sup>1</sup> CCNT – Condição Crônica Não Transmissível é a atualização de linguagem proposta por BARONE *et al.* (2022), para as, anteriormente denominadas, Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).

O diagnóstico da obesidade tem sido feito, por recomendação da OMS, pelo Índice de Massa Corporal (IMC), o indicador mais utilizado para avaliar o estado nutricional, sendo indicado para todos os grupos fisiológicos (ANJOS, 1992; GOMES; ANJOS; VASCONCELLOS, 2010). Apesar de sua utilidade em identificar o excesso de peso corporal, não é capaz de diferenciar tecido gorduroso do livre de gordura, e assim, pode subestimar a prevalência da obesidade, independente da população estudada. O adolescente classificado com IMC normal pode apresentar percentual de gordura corporal acima do adequado, e estar em maior risco de desenvolver doenças cardiometabólicas (CARVALHO *et al.*, 2010; SERRANO *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2012; BRAGANÇA *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020; HERMOSO *et al.*, 2020; COTA *et al.*, 2021).

A produção e a secreção de citocinas inflamatórias geralmente é maior nos indivíduos com elevado percentual de gordura corporal (PETTERSSON-PABLO *et al.*, 2019; OLIVEIRA-SANTOS *et al.*, 2019), isso porque o tecido adiposo, além de armazenar energia, regular a temperatura e fornecer proteção mecânica, é um órgão dinâmico que secreta os marcadores pro-inflamatórios e anti-inflamatórios, envolvidos no processo de inflamação subclínica. Assim, o aumento do tecido adiposo resulta em aumento dos níveis de substâncias inflamatórias no tecido e na circulação, as quais estão direta ou indiretamente relacionadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (PETTERSSON-PABLO *et al.*, 2020; CHRISTEN *et al.*, 2019). Além disso, quanto mais tempo o adolescente permanecer com excesso de peso, maior a chance de apresentar elevada concentração de marcadores inflamatórios na vida adulta (OLIVEIRA-SANTOS *et al.*, 2019).

A literatura tem mostrado que adultos eutróficos pelo IMC com elevado percentual de gordura corporal apresentam resistência insulínica, hiperinsulinemia e estão predispostos a desenvolver DM2 e doenças coronarianas, além de apresentarem maiores concentrações de marcadores inflamatórios (KAPOOR *et al.*, 2020; RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; JI *et al.*, 2020). Contudo, são poucas as informações a respeito do comportamento dos marcadores inflamatórios e dos fatores de risco cardiometabólico frente à condição de eutrofia com elevado percentual de gordura corporal na adolescência (HERMOSO *et al.*, 2020). Tendo em vista que, mesmo com o peso corporal adequado os adolescentes podem apresentar alterações metabólicas, se faz importante considerar a composição corporal dos adolescentes na investigação do perfil inflamatório e cardiometabólico como forma de intervenção precoce útil para aquisição e manutenção da saúde atual e futura.

## 1.1. Referências

- ABARCA-GÓMEZ, L. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975-2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults. **Lancet**, v. 390, p. 2627-42, 2017.
- ANJOS, L. A. Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. **Rev Saúde Pública**, v. 26, n. 6, p. 431-436, 1992.
- AMORIM, G. G. *et al.* Avaliação dos fatores de riscos cardiovasculares em adolescentes. **Adolescência e Saúde**, v. 15, n. 3, p. 27-35, 2018.
- ASGHARI, G. *et al.* Association between obesity phenotypes in adolescents and adult metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study. **Br J Nutr.**, v. 122, n. 11, p. 1255-1261, 2019.
- BARBALHO, E. V. *et al.* Influência do consumo alimentar e da prática de atividade física na prevalência do sobrepeso/obesidade em adolescentes escolares. **Cad Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 12-23, 2020.
- BARONE, M.; HELMAN, B.; PEDROSA, H.; RIPOLI, P. **Linguagem Importa! Atualização de linguagem para Diabetes, Obesidade e outras Condições Crônicas de Saúde.** Fórum Intersetorial para Combate às DCNT no Brasil, 23 de Janeiro de 2022. 20p.
- BRAGANÇA, M. L. B. M. *et al.* Assesment of blood biomarkers in adolescents classified by body mass index and body fat percentage. **Cad Saude Publica**, v. 36, n. 6, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Proteger e cuidar da saúde de adolescentes na atenção básica.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 233p.
- CARVALHO, G. Q. Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 35, n. p.464-470, 2010.
- CHRISTEN, T. *et al.* The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 29, p. 728-735, 2019.
- COTA, B. C. *et al.* Cardiometabolic risk and health behaviours in adolescents with normal-weight obesity: a systematic review. **Public Health Nutrition**, Feb. 2021.
- FLORES, L. S. *et al.* Tendência do baixo peso, sobrepeso e obesidade de crianças e adolescentes brasileiros. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 5, p. 456-461, 2013.
- GOMES, F. S.; ANJOS, L. A.; VASCONCELLOS, M. T. L. Atropometria como ferramenta de avaliação do estado nutricional coletivos de adolescentes. **Rev. Nutr. Campinas**, v. 23, n. 4, p. 591-605, 2010.

GUIMARÃES JÚNIOR, M. S. *et al.* Fator de risco cardiovascular: a obesidade entre crianças e adolescentes nas macrorregiões brasileiras. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 12, n. 69, p. 132-142, Jan./Fev. 2018.

HERMOSO, A. G. *et al.* Normal-weight obesity is associated with poorer cardiometabolic profile and lower physical fitness levels in children and adolescents. **Nutrients**, v. 12, n. 1171, 2020.

Jl, T. *et al.* Prevalence of normal-weight obesity in community-dwelling chinese older adults: results from the Beijing longitudinal study of aging. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p.1611-17, 2020.

JUONALA, M. *et al.* Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. **New England Journal of Medicine**, 2011.

KAPOOR, N. *et al.* Prevalence of normal weight obesity and its associated cardio-metabolic risk factors – results from the baseline data of the Kerala Diabetes Prevention Program (KDPP). **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, 2020.

LEE, E. Y.; YOON, K. H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. **Front Med.**, v. 12, n. 6, p. 658-666, 2018.

MENDONÇA, E.; RODRIGUES, C. **Panorama da Obesidade em Crianças e Adolescentes**. Instituto Desiderata, Rio de Janeiro, v. 2, n. 2, 2020.  
<https://desiderata.org.br/project/panorama-da-obesidade/#> Acesso: 21 jan. 2021.

OLIVEIRA, G. *et al.* Agregação dos fatores de risco cardiovascular: álcool, fumo, excess de peso e sono de curta duração em adolescents do estudo ERICA. **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 12, 2019.

OLIVEIRA-SANTOS, J. *et al.* Associations between anthropometric indicators in early life and low-grade inflammation, insulin resistance and lipid profile in adolescence. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 29, p. 783-792, 2019.

PEREIRA, P. F. *et al.* Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. **Cardiology in the Young**, v. 22, p. 162-169, 2012.

PETTERSSON-PABLO, P.; CAO, Y.; BACKSTROM T.; NILSSON, T. K.; WENNLOF, A. H. Body fat percentage and CRP correlates with a composite score of vascular risk markers in healthy, young adults – The lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis (LBA) study. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 20, n. 77, 2020.

PETTERSSON-PABLO, P.; NILSSON, T.; BRELMER, L. H.; WENNLOF, A. H. Body fat percentage is more strongly associated with biomarkers of low-grade inflammation than tradition cardiometabolic risk factors in healthy young adults – the Lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis study. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 79, n. 3, p. 182-187, 2019.

PRIORE, S. E.; FARIA, F. R.; FRANCESCHINI, S. C. C. Adolescência. In: PRIORE, S. E. *et al.*, **Nutrição e Saúde na Adolescência**, Editora Rúbio, Ed. 1, Rio de Janeiro, p. 1-7, 2010.

RODRÍGUEZ, M. C. *et al.* Normal-weight obesity is associated with increased cardiometabolic risk in young adults. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1106-14, 2020.

SERRANO, H. M. S. *et al.* Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v. 95, p. 464–472, 2010.

SISVAN. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. **Relatórios do Estado nutricional dos indivíduos acompanhados por período, fase do ciclo da vida e índice – Ano 2020, Adolescentes**. Disponível em: <https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index> Acesso 20 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Atlas of Childhood Obesity**. WHO: 2019. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector**: Issues in adolescent health and development. Geneva: WHO, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. WHO: Geneva; 2000. WHO Technical Report Series, no. 894.

WU, A. J.; SHIMAN, S. L. R.; TAVERAS, E. M.; OKEN, E.; HIVERT, M. F. Associations of DXA-measured abdominal adiposity with cardio-metabolic risk and related markers in early adolescence in Project Viva. **Pediatric Obesity**, v. 1270, 2020.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Adolescência

A adolescência é uma fase entre a infância e a vida adulta (ARNETT, 2000) e que, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é o período que vai dos 10 aos 19 anos de idade (WHO, 2005). Nesse período os indivíduos experimentam profundas mudanças físicas, biológicas e psicossociais, além de apresentar velocidade de crescimento ascendente (PRIORE; FARIA; FRANCESCHINI, 2010).

A puberdade marca o início da adolescência e compreende os eventos físicos e biológicos que garantem a maturação hormonal e o crescimento somático. É influenciada por fatores genéticos e ambientais que transformam as crianças em adultos capazes de se reproduzirem (MAHAN; RAYMOND, 2018). Na puberdade um conjunto de transformações ocorrem, as quais compreendem o aumento da estatura e do peso, as mudanças na composição e na proporção corporal, o desenvolvimento dos sistemas do organismo, especialmente circulatório e respiratório, a maturação sexual e a reorganização neuroendócrina (BRASIL, 2018).

De forma geral, o crescimento linear ocorre por 4 a 7 anos na puberdade, contudo, o estirão do crescimento, período no qual ocorre maior percentagem de ganho de estatura, inicia-se em média aos 9,5 anos nas meninas, e aos 11 anos nos meninos. Esse período conta com o crescimento acelerado, atingindo o pico de velocidade de crescimento (PVC) em média entre 13 a 14 anos nos meninos e entre 11 e 12 anos nas meninas, seguido de desaceleração até o término desse crescimento. O PVC pode chegar, por ano, a 10-12 centímetros nos meninos e a 8-10 centímetros nas meninas (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010; MAHAN; RAYMOND, 2018).

O aumento ponderal também é característico durante a puberdade, e esse ganho de peso acompanha o crescimento linear. Ainda, nas meninas, mesmo após cessação do crescimento linear, pode haver incremento de mais de 7 kg. Sendo assim, a adolescência responde por aumento aproximado de 50% do peso, e de 15 a 25% da estatura final do indivíduo (PRIORE; FARIA; FRANCESCHINI, 2010; MAHAN; RAYMOND, 2018).

Concomitante a essa alteração no peso e na altura, ocorrem também alterações na composição corporal, afetando as proporções de massa magra, massa de gordura e massa óssea, bem como de água. Os meninos apresentam ganho duas vezes maior de massa magra e as meninas apresentam aumento na quantidade relativa de gordura (BENEDET *et al.*, 2013).

Importa considerar que, embora o aumento do percentual de gordura corporal nos adolescentes seja essencial ao crescimento e desenvolvimento, o aumento excessivo constitui fator de risco para doenças cardiometabólicas (WEFFORT *et al.*, 2019).

No campo psicossocial essa fase da vida traz intensas transformações que irão definir a identidade do indivíduo. Nesse momento, o adolescente passa a selecionar aquilo que lhe agrada, explora o novo, e começa a definir suas escolhas. Em meio a isso, o comportamento alimentar também tende a se transformar, sendo muitas vezes influenciado pelos hábitos familiares e de outras pessoas de seu convívio (SOUSA *et al.*, 2019; ALVES *et al.*, 2019). Na adolescência o consumo alimentar geralmente se altera, principalmente ao longo do estirão de crescimento, quando ocorre aumento do apetite e maior ingestão para suprir a demanda energética, e esse consumo pode vir a se associar com distúrbios metabólicos, como a obesidade, mostrando a importância da avaliação e acompanhamento nutricional ao longo desse período (ALVES *et al.*, 2019; BARBALHO *et al.*, 2020).

E nesse contexto de distúrbios metabólicos, observa-se a prevalência de excesso de peso entre adolescentes, uma realidade não só no Brasil, mas em todo o mundo, atingindo em média 5% dessa população (ABARCA-GÓMEZ *et al.*, 2017). No Brasil, as estatísticas de 2020 mostraram que quase 10% dos adolescentes apresentavam obesidade (SISVAN, 2020) e, possivelmente, na próxima década será o quinto país com mais adolescentes obesos do mundo (WHO, 2019).

## **2.2. Obesidade na adolescência**

A obesidade é uma condição de origem multifatorial caracterizada pelo aumento e acúmulo excessivo de gordura corporal em decorrência do desequilíbrio entre ingestão e gasto energético. É uma doença crônica que pode sofrer influência genética, ambiental, comportamental, psicológica e fisiológica, considerada epidemia, que afeta adolescentes de todo o mundo (WHO, 2019). O sedentarismo e as práticas alimentares inadequadas, como elevado consumo de alimentos ricos em açúcares, gorduras e sódio, e baixo consumo de fibras, vitaminas e minerais, têm sido determinantes para o desenvolvimento dessa doença (BARBALHO *et al.*, 2020).

A ocorrência da obesidade entre os adolescentes é uma realidade que afeta gravemente o estado de saúde desses indivíduos, levando-os a desenvolverem, entre outros distúrbios, os metabólicos, que os deixarão expostos a altos riscos de morbidade e mortalidade na vida adulta (GUIMARÃES JÚNIOR *et al.*, 2018).

A adolescência é uma fase da vida considerada crítica pois as alterações desenvolvidas nessa fase podem perdurar na vida adulta. A literatura mostra que os fatores de risco que iniciam na adolescência são responsáveis por 70% das mortes prematuras em adultos (SOUSA *et al.*, 2019). Ainda, cerca de 60% dos adolescentes com excesso de peso apresentam ao menos um fator de risco para doenças cardiovasculares, e pelo menos 20% apresentam dois ou mais desses fatores, mostrando assim o risco da obesidade a curto e longo prazo (AMORIM *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019; ASGHARI *et al.*, 2019).

No Brasil, estudos mostram que a obesidade nessa fase da vida está prevalente tanto em famílias de baixa renda e em estudantes da rede pública, quanto em famílias de renda mais altas e em estudantes da rede privada, mostrando ser independente de fatores socioeconômicos, estando ainda ligados à obesidade materna, ao abandono do aleitamento materno, ao uso inadequado de fórmulas lácteas, ao aumento no consumo de alimentos ultra processados e ao aumento do sedentarismo (CASTRO; NUNES; SILVA, 2016; CIACCIA *et al.*, 2018; BRUSCATO *et al.*, 2016).

O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), um estudo brasileiro de representatividade nacional, que avaliou 73.399 estudantes com idade entre 12 e 17 anos, mostrou que a prevalência da obesidade foi de 8,4%, uma prevalência maior que a observada na POF 2008-2009, (4,9%), e que os adolescentes mais novos de ambos os sexos, foram os mais atingidos. Segundo os autores, a obesidade prejudica a expectativa de vida desses indivíduos, podendo até mesmo interromper a tendência de crescimento (BLOCH *et al.*, 2016).

A obesidade promove inflamação crônica que desencadeia alterações metabólicas como resistência insulínica, dislipidemias, hipertensão e diabetes. A distribuição da gordura corporal também tem grande influência sobre as alterações metabólicas, de forma que a obesidade visceral aumenta ainda mais esse risco (CHRISTEN *et al.*, 2019; MARGINEAN *et al.*, 2020).

As alterações metabólicas relacionadas à obesidade visceral ocorrem da seguinte forma: aumento da hipersensibilidade do tecido adiposo aos glicocorticoides, aumentando a capacidade de vasoconstrição arterial, provocando hipertensão arterial; aumento dos níveis plasmáticos de glicose, o que induz a hiperinsulinemia e a longo prazo pode provocar resistência insulínica e DM2; aumento da secreção de angiotensina, que eleva o risco de hipertensão; aumento da secreção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que promovem inflamação subclínica e conduz a síndrome metabólica e a DCV; e aumento de triglicerídeos circulantes e redução dos níveis de HDL, o que altera a viscosidade do sangue, favorece a agregação plaquetária e aumenta o risco cardiovascular (SOCIEDADE

BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017; ASSUNÇÃO *et al.*, 2018; VIZZUSO *et al.*, 2021; MARGINEAN *et al.*, 2020).

Um estudo com 172 adolescentes obesos pós-púberes (15-19 anos) de ambos os sexos mostrou que o aumento da gordura visceral é um preditor independente do aumento da resistência insulínica e da inflamação, e que uma maior redução no tecido adiposo visceral leva a uma redução significativa da resistência à insulina e normalização dos níveis de leptina (CAMPOS *et al.*, 2019). Ainda, Umamo *et al.* (2019) em estudo com 151 adolescentes de uma corte multiétnica, obesos de ambos os sexos, mostraram que, quando comparado à gordura subcutânea, a gordura visceral apresentou maior associação com distúrbios no metabolismo da glicose, de forma que a menor proporção da gordura visceral, independente da massa corporal total, é um fator de proteção para adolescentes obesos contra a hiperglicemia, a resistência insulínica e a esteatose hepática não alcoólica.

Sandoval *et al.* (2018) também mostraram que entre adolescentes de ambos os sexos, a IL-6 ( $p=0,003$ ) e a PCR ( $p<0,0001$ ) foram mais elevadas e a adiponectina plasmática menor ( $p=0,001$ ) para aqueles com obesidade visceral, em comparação a aqueles eutróficos, indicando assim que o excesso de gordura corporal, especialmente a visceral, entre adolescentes, pode torná-los mais suscetíveis a desenvolver alterações metabólicas precoces.

### **2.3. Síndrome Metabólica em adolescentes**

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição caracterizada pelo agrupamento de alterações antropométricas, fisiológicas e bioquímicas que elevam o risco de doenças cardiovasculares (NELSON; BREMER, 2010).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005, p.8) “SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina”. Esse transtorno está associado a vários fatores cardiovasculares, de forma que aumenta em 1,5 vezes o risco de mortalidade geral, e em 2,5 vezes o risco de mortalidade cardiovascular. Além disso, está associado também ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e tem se mostrado presente na infância e adolescência, caracterizando-se como um grande problema de saúde pública (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

A patogênese da SM envolve eventos complexos e que até hoje não estão totalmente elucidados. Sabe-se, contudo, que dois fatores são primordiais para a gênese desse transtorno: a obesidade central e a resistência à insulina, as quais são as maiores desordens metabólicas na

infância e adolescência. Outros fatores como dislipidemia, hipertensão arterial, estado pró-inflamatório e pró-trombótico, inatividade física, alimentação inadequada, predisposição genética e alterações hormonais são também considerados importantes no desenvolvimento da SM (GRUNDY *et al.*, 2004; JESSUP; HARREL, 2005).

Com relação à SM na adolescência, a literatura já tem mostrado há algum tempo que condições pré-natais atuam como preditoras no desenvolvimento dessa doença, uma vez que o estado nutricional no meio intrauterino pode influenciar o metabolismo e a fisiologia das funções orgânicas, e assim, as crianças e adolescentes com histórico de peso elevado ao nascer podem apresentar maior risco de desenvolvimento da SM, e de doenças cardiovasculares (DCV) e DM2 na idade adulta (WANG *et al.*, 2016).

Há também estabelecido que alguns fatores sociais podem estar envolvidos no desenvolvimento dessa doença, a saber: raça/etnia, cultura, educação e condições socioeconômicas, as quais aumentam o risco de obesidade nesses indivíduos, e, conseqüentemente, de complicações metabólicas. A obesidade tem se mostrado prevalente nessa população em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos, quanto naqueles em desenvolvimento (FARIA, 2007; AMORIM *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019; ASGHARI *et al.*, 2019).

No Brasil, estudos mostram que a obesidade nessa fase da vida está prevalente tanto em família de baixa renda e em estudantes da rede pública, quanto em família de renda mais altas e em estudantes da rede privada, mostrando que essa prevalência independe de fatores socioeconômicos, estando ainda ligados a obesidade materna, ao abandono do aleitamento materno, ao uso inadequado de fórmulas lácteas, ao aumento no consumo de alimentos ultra processados e ao aumento do sedentarismo (FARIA *et al.*, 2014 a ; BRUSCATO *et al.*, 2016; CASTRO; NUNES; SILVA, 2016; CIACCIA *et al.*, 2018).

A raça e a etnia também foram citadas por alguns autores na predisposição da SM, contudo, ainda não há uma definição clara com relação a forma como esses fatores poderiam influenciar o desenvolvimento dessa doença em adolescentes. Especificamente, para a população brasileira que apresenta grande miscigenação ainda não se sabe como tal diversidade se relaciona com a ocorrência de obesidade e a prevalência da SM nessa faixa etária (FARIA, 2007).

No contexto dos fatores biológicos envolvidos no desenvolvimento da SM, a obesidade se mostra como mais emergente, haja visto sua prevalência nessa população (KUSCHNIR *et al.*, 2016; CASTRO; NUNES; SILVA, 2016). Está relacionada a vários componentes da SM uma vez que promove inflamação crônica que desencadeia alterações metabólicas como RI,

dislipidemias, hipertensão e diabetes. A distribuição da gordura corporal também tem grande influência sobre as alterações metabólicas, de forma que a obesidade visceral aumenta ainda mais o risco de SM (CHEN *et al.*, 2012; ABESO, 2016).

A obesidade visceral se relaciona com problemas metabólicos da seguinte forma: aumento da hipersensibilidade do tecido adiposo aos glicocorticoides, aumentando a capacidade de vasoconstrição arterial, provocando hipertensão arterial; aumento dos níveis plasmáticos de glicose, o que induz a hiperinsulinemia e a longo prazo provoca RI e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); aumento da secreção de angiotensina, que promove maior risco de hipertensão; aumento da secreção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que promovem inflamação subclínica e conduz a SM e a DCV; aumento de TG circulantes e redução dos níveis de HDL, o que altera a viscosidade do sangue, favorece a agregação plaquetária e aumenta o risco cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005; FERRARI, 2007; ABESO, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

O aumento da prevalência de obesidade na adolescência tem levado a ocorrência da SM já nessa fase da vida. Segundo Mendes *et al.* (2019), no estudo com 327 adolescentes do ensino médio público e privada no município de Teresina, Piauí, 7% apresentavam SM e mais de 90% apresentavam pelo menos um componente da síndrome, além disso, a associação do estado nutricional com a SM mostrou o dobro de risco para a SM em adolescentes obesos. O estudo de Pani *et al.* (2017) com 85 adolescentes do município de Alegre, Espírito Santo, também mostrou a prevalência de SM (2,35%) e sua maior associação com a obesidade nesses indivíduos.

Além da obesidade, outro fator envolvido no desenvolvimento da SM é a resistência à insulina (RI), uma alteração metabólica em que a ação defeituosa da insulina nos tecidos periféricos resulta em hiperinsulinemia compensatória, para que a glicemia seja mantida em normalidade. Quando a capacidade das células betapancreáticas atingem o limite máximo de secreção insulínica, ocorre falência das mesmas e o organismo desenvolve DM2, contudo, muito antes disso já ocorrem lesões microvasculares. A RI se associa a presença de gordura corporal aumentando o risco cardiovascular, além disso, citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6 influenciam no metabolismo de carboidratos reduzindo a fosforilação dos substratos-1 do receptor de insulina (IRS) e a síntese e translocação do GLUT-4 para a membrana da célula, causando prejuízo na sinalização da insulina. O aumento de ácidos graxos livres no tecido também promove inibição da fosforilação dos IRS, o que desencadeia a RI. Dessa forma, a RI tem aumentando o risco de SM, DM2 e DCV entre os adolescentes, especialmente naqueles

com excesso de peso (DAMIANI *et al.*, 2011; CHAVEZ; SUMMERS, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

A hipertensão arterial também é um importante fator no desenvolvimento da SM, isso porque, além do já citado vasoconstrição consequente do aumento da sensibilidade do tecido adiposo aos glicocorticoides, a hiperinsulinemia, especialmente em indivíduos obesos, aumenta a reabsorção renal de sódio e água, ativa o sistema nervoso simpático, reduz a atividade da enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, e eleva o cálcio celular, promovendo assim aumento da pressão arterial (OLIVEIRA *et al.*, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Outro fator importante é a dislipidemia, uma vez que alterações no perfil lipídico podem estar presentes já nessa fase da vida, caracterizando-se com o aumento nos níveis de triglicerídeos, de colesterol total e de LDL, e com baixos níveis de HDL, o que aumenta o risco de desenvolvimento da SM nesses indivíduos. Importa considerar que em média, 40 a 50% dos adolescentes que apresentam dislipidemias terão hiperlipidemia quando adultos, aumentando assim as chances de desenvolver DM2 e DCV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016; ZHU *et al.* 2016; HAMATI *et al.*, 2012).

Além dos fatores citados, algumas condições clínicas e fisiopatológicas são associadas com frequência à SM, tais como: doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, síndrome dos ovários policísticos, *acanthosis nigricans*, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia (BRASIL, 2005).

Esses fatores apontam para a necessidade de maior vigilância e cuidado da saúde desses adolescentes, com o intuito de controlar os fatores de risco e os componentes da SM de forma a não comprometer o crescimento, a maturação sexual e o desenvolvimento desses indivíduos (BARBOSA; FARIA; PANI, 2019).

Ao contrário do que se tem para adultos, ainda não há uma determinação sobre quais componentes e seus pontos de corte devem ser usados para diagnóstico da SM nos adolescentes (KUSCHNIR *et al.*, 2016). Há pelo menos cinco critérios diagnósticos descritos para os adultos: o primeiro foi definido em 1998 pela *World Health Organization* (WHO); em 1999 um novo critério pelo *European Group of Study of Insulin Resistance* (EGIR); em 2001 outra proposta pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII); em 2003 uma adaptação feita pela *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) da proposta anterior; e em 2005 uma proposta da *International Diabetes Foundation* (IDF), em adaptação ao critério do NCEP-ATPIII (BARBOSA, 2006; FARIA, 2013; KUSCHNIR *et al.*, 2016).

Em 2007, a *International Diabetes Federation* (IDF) sugeriu uma proposta para crianças e adolescentes, contudo, muitas foram as críticas dos autores, justificando que haviam diferenças étnicas, de sexo e idade que poderiam alterar o diagnóstico, requerendo assim mais estudos para cada grupo. Essa definição da IDF (2007) divide os adolescentes em grupos de idades, considerando as diferenças consequentes das mudanças puberais, e assim, excluíram-se as crianças menores de 6 anos por não haver dados suficientes para uma definição, e para aquele com idade entre 6 a 10 anos sugeriu-se que não fosse possível um diagnóstico para SM, cabendo apenas orientações para redução de peso em crianças com obesidade abdominal. Nos adolescentes de 10 a 16 anos a IDF considerou a presença de obesidade abdominal e mais duas alterações para o diagnóstico da SM, a saber: hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, pressão arterial elevada, glicemia de jejum alterada. Nos adolescentes com mais de 16 anos, sugeriu-se os critérios utilizados para os adultos.

As dificuldades encontradas frente a classificação dos critérios para SM têm feito com que alguns estudos utilizem um escore de SM, constituído pela combinação de fatores de risco cardiometabólico representados de forma numérica. Tem-se então uma variável contínua que faz do escore de SM uma medida de maior poder estatístico do que a classificação da ausência e presença de SM. Esse escore mostra que o aumento conjunto dos parâmetros da SM promove maior risco cardiovascular, e assim, escores mais elevados indicam um perfil metabólico menos favorável. O uso de um escore único se mostra como uma opção do diagnóstico da SM pois supera a limitação da ausência de consenso na definição e nos pontos de corte de acordo com a idade para cada componente, além de ser estatisticamente mais robusta, sendo capaz de representar em uma só variável o risco cardiometabólico de todos os componentes da SM (VILLA *et al.*, 2015).

A ausência de um consenso na definição da SM tem sido um desafio nos estudos sobre o assunto, gerando repercussões na prática clínica e na criação de políticas de saúde. Assim, muitos estudos estão buscando adaptar as propostas para diagnóstico da SM já existente para adultos, de acordo com pontos de corte específicos para adolescentes, e muitas organizações tem formulado critérios diagnósticos para inserção na prática clínica. Assim, em virtude da facilidade de aplicação na prática clínica, o critério proposto pelo NCEP-ATPIII tem sido utilizado mais frequentemente nessa população, uma vez que esse diagnóstico é fundamental no contexto da atenção à saúde do adolescente (FARIA, 2013; KUSCHNIR *et al.*, 2016).

A prevalência da SM em crianças e adolescentes tem variado nos estudos de diferentes partes do mundo, em virtude da utilização de diferentes critérios diagnósticos. Contudo, apesar dessa variação, e independente dos critérios utilizados, a prevalência tem sido alta em crianças



e adolescentes obesos, mostrando que a obesidade e SM nessa população tem alcançado níveis epidêmicos nas últimas décadas (DAMIANI *et al.*, 2011).

Shing *et al.* (2007) avaliaram 1083 adolescentes de 12 a 17 anos na Índia, e, de acordo com o critério do NCEP-ATPIII (2001), a prevalência da SM foi de 4,2% nos adolescentes de peso normal e 36% nos adolescentes com excesso de peso. Shing *et al.* (2013) avaliaram 1160 adolescentes de 10 a 18 anos na Índia e constataram, segundo o mesmo critério, uma prevalência geral de 2,6% de SM, e de 33,33% entre os adolescentes com obesidade.

Chen *et al.* (2012) avaliaram na China 19.593 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos segundo o critério adaptado da IDF (2007), e constataram uma prevalência de 19,4% de sobrepeso e obesidade, dos quais, 27,6% apresentaram SM. Entre os de peso normal, a prevalência da síndrome foi de 0,2%.

Miller *et al.* (2014) em uma amostra representativa nacional nos Estado Unidos, avaliaram 3.495 adolescentes de 12 a 19 anos e, considerando como critério diagnóstico a presença de três das cinco seguintes condições: perímetro da cintura ( $\geq$  percentil 90 -específica sexo); elevada pressão arterial de repouso ( $\geq$  percentil 90 – específico para idade, altura e sexo); triglicerídeos elevados (TGs); colesterol lipoproteico de baixa densidade; e / ou glicose em jejum comprometida, encontraram uma prevalência de 10,1% de SM. Nesse amostra, cerca de 73,2% apresentavam ao menos um desses critérios.

Com relação a prevalência no Brasil, Buff *et al.* (2007) avaliaram 59 adolescentes com sobrepeso e obesidade no município de Santo André, São Paulo, e ao considerar como critério diagnóstico a presença de três ou mais das seguintes alterações: triglicérides ( $\geq 110$ mg/dL), HDL-c ( $\leq 40$ mg/dL), perímetro da cintura ( $\geq$  percentil 90), resistência insulínica (glicemia  $> 100$ mg/dL) e pressão arterial ( $\geq$  percentil 90), encontraram uma prevalência de 42,4% de SM.

Faria *et al.* (2014) investigou a prevalência de SM em 800 adolescentes de 10 a 19 anos de ambos os sexos, no município de Viçosa, Minas Gerais, e constatou que 3,4% da população apresentava SM, e 10,3% apresentavam RI, segundo o critério IDF (2007) adaptado. Já Ribeiro *et al.* (2014) utilizou o critério adaptado do NCEP-ATPIII (2001) em análise de 879 crianças e adolescentes de 7 a 14 anos em Salvador, Bahia, e encontrou uma prevalência de 6,6% de SM, além de 30% de triglicerídeos elevados e de 31,7% de baixos níveis de HDL.

Rosini *et al.* (2015) também utilizou o critério do NCEP-ATPIII (2001), contudo, considerou os pontos de corte da I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Sua análise em 1011 crianças e adolescentes de 6 a 14 anos no município de Guabiruba, Santa Catarina mostrou uma prevalência de 14% de síndrome metabólica, além de 8,5% de RI e 13% de obesidade.

Kuschnir *et al.* (2016) realizou pesquisa em âmbito nacional no Brasil, avaliando 37.504 adolescentes de 12 a 17 anos de ambos e sexos, e constatou, segundo os critérios do IDF (2007), uma prevalência geral de 2,6% de SM, com 32,7% de indivíduos com HDL alterado. Nessa pesquisa o município de Belém foi o que apresentou maior prevalência de SM (3,8%) e o de Macapá foi o de menor prevalência (0,9%).

Ainda, de Pani *et al.* (2017) avaliaram 85 adolescentes de 11 a 15 anos no município de Alegre, Espírito Santo, encontrando uma prevalência de SM de 2,35%. Já Mendes *et al.* (2019), em seu estudo com 327 adolescentes de 14 a 19 anos, do ensino médio público e privada no município de Teresina, Piauí, mostraram que 7% apresentavam SM e mais de 90% apresentavam pelo menos um componente da síndrome.

No estudo recente de Cota *et al.* (2021), com 506 adolescente de 10 a 19 anos, de ambos os sexos, foi encontrada associação entre a presença de componentes da SM e a condição de eutrofia com elevado percentual de gordura. Dos adolescentes avaliados nesse estudo, 13% (70) apresentavam essa condição, e desses, 92,9% (65) apresentavam pelo menos dois componentes da SM. Ainda, a chance de apresentarem componentes da SM aumentava em 87% quando esses adolescentes se encontravam nessa condição de eutrofia com percentual de gordura elevado.

De acordo com Rocha *et al.* (2021) em seu estudo de revisão sistemática, os marcadores inflamatórios, especialmente a IL-6, IL-10, IL-18, leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$ , PCR e fibrinogênio, estão associados aos componentes da SM em adolescentes, e são úteis para prever a síndrome em adolescentes com ou sem excesso de peso.

Esses resultados demonstram que a prevalência de SM em adolescentes tem aumentado, implicando em um grande problema de saúde pública, tendo em vista os riscos para a saúde do adolescente e a possibilidade desse risco estar presente também na vida adulta (AL-HAMAD; RAMAN, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2018; FARIAS *et al.*, 2018).

#### **2.4. Adolescentes eutróficas pelo IMC com elevado percentual de gordura corporal**

Embora amplamente utilizado na pesquisa ou na prática clínica para classificar o estado nutricional, o IMC não é capaz de distinguir o tecido gorduroso da massa magra, e assim, muitos indivíduos com massa muscular aumentada são erroneamente classificados como obesos, enquanto muitos com massa magra reduzida e elevado percentual de gordura corporal são também classificados erroneamente como eutróficos pelo IMC. Diante disso, nos últimos 30 anos vários novos conceitos para definir subtipos de obesidade surgiram, considerando a

distribuição da gordura corporal e a presença de distúrbios metabólicos, como resistência insulínica, hipertensão, hiperglicemia e inflamação (OLIVEROS *et al.*, 2014).

Em 2006, De Lorenzo *et al.* identificaram indivíduos com o fenótipo de “Obesidade de peso normal”, os chamados “Obesos de peso normal” ou seja, aqueles que apresentavam peso corporal e IMC dentro da faixa de normalidade ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) e percentual de gordura corporal (GC) aumentado ( $>30\%$ ), ou seja, eutróficas pelo IMC com alto percentual de GC. Embora muitos desses indivíduos não apresentem alterações metabólicas, se enquadrando em um subconjunto nessa classificação, o percentual de GC tem sido frequentemente e positivamente associado aos marcadores de desregulação metabólica, à inflamação sistêmica e à mortalidade, levando-os a terem risco de desenvolver doenças cardiovasculares e metabólicas semelhantes àqueles indivíduos obesos (classificados pelo IMC e pelo percentual de GC).

A classificação errônea pelo IMC tem ocorrido também na população adolescente. Javed *et al.* (2015) relataram que mais de um quarto dos adolescentes com alto percentual de GC são classificados como peso normal ao usar apenas o IMC para diagnóstico da obesidade. Assim, diante do aumento crescente da prevalência de obesidade entre adolescentes (WHO, 2019), e frente à baixa sensibilidade do IMC para diagnosticar o excesso de gordura corporal (OLIVEROS *et al.*, 2014), alguns estudos têm buscado avaliar o fenótipo de obesidade de peso normal nesses indivíduos.

Carvalho *et al.* (2010) avaliaram 72 adolescentes do sexo feminino, agrupadas segundo percentual de gordura corporal, e verificaram que o grupo de adolescentes eutróficas com elevado percentual de GC apresentavam maiores valores de glicemia ( $p=0,016$ ) e índice HOMA ( $p=0,002$ ), quando comparados ao grupo de adolescentes de peso normal e teor de GC adequada, além de apresentarem fatores de risco para síndrome metabólica semelhantes ao grupo de adolescentes obesas.

Pereira *et al.* (2012) avaliaram 113 meninas adolescentes, com idade entre 14 e 19 anos, e identificaram que 38 (33,6%) tinham elevado percentual de GC apesar do IMC normal, e nesse grupo a glicemia, insulina, e a pressão arterial (sistólica e diastólica) foram maiores ( $p<0,005$ ) quando comparados ao grupo de eutróficas com GC adequada, indicando que a distribuição da GC deve ser considerada na compreensão dos fatores risco cardiovasculares em adolescentes.

Olafsdottir *et al.* (2016) em estudo com uma amostra de 275 adolescentes de ambos os sexos, verificaram que 42% eram eutróficas com elevado %GC, e nesse grupo, a resistência insulínica ( $p=0,004$ ), o índice HOMA ( $p=0,003$ ) e a prevalência de um ou mais fatores de risco para síndrome metabólica ( $p=0,019$ ) foram maiores, quando comparados ao grupo de

eutróficos, o que sugere que a adiposidade seja mais sensível para determinar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas do que o IMC.

Wiklund *et al.* (2017) acompanharam 396 meninas dos 11 aos 18 anos, em um estudo longitudinal, divididas por grupos de peso normal, sobrepeso, obesas, e eutróficas com elevado %GC, e perceberam que, embora a adiposidade total e regional tenha aumentado em todos os grupos ao longo dos sete anos, o aumento foi maior ( $p < 0,001$ ) no grupo de eutróficas com elevado %GC, quando comparado o grupo de peso normal. Além disso, o escore de risco cardiometabólico (pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol HDL, triglicerídeos de jejum e gordura abdominal) foi maior ( $p < 0,001$ ) no grupo de eutróficas com elevado percentual de GC, quando comparado ao grupo de eutróficas com GC adequada.

Os autores mostraram que as adolescentes eutróficas com excesso de GC não tinham histórico familiar de hipertensão, DM2 ou perfil lipídico aterogênico, sugerindo assim que o maior escore de risco cardiometabólico nesse grupo se deve provavelmente ao elevado conteúdo de gordura corporal. Os resultados desse grupo foram ainda semelhantes ao grupo de obesas, e todos eles se mantiveram ao longo do crescimento da adolescência até o início da idade adulta.

Miranda *et al.* (2019) também avaliaram 96 meninas com idade entre 14 e 19 anos e encontraram que 32 (33,3%) eram eutróficas com elevado percentual de GC, e que essas apresentavam maior índice HOMA ( $p < 0,001$ ), maior nível de insulina ( $p < 0,001$ ), além de maior percentual de GC androide ( $p < 0,001$ ) e ginoide ( $p < 0,001$ ) que aquelas do grupo eutróficas com percentual de GC adequado, sendo mais semelhantes ao grupo de obesas com alto percentual de GC. O acúmulo da adiposidade visceral central tende a aumentar as anormalidades metabólicas, mostrando a necessidade de investigar a composição corporal nesses indivíduos.

Na pesquisa de Hermoso *et al.* (2020), com 1919 crianças e adolescentes (9-18 anos) de ambos os sexos, a prevalência de indivíduos eutróficos com excesso de GC foi de 47% e quando foram comparados ao grupo de eutróficos, apresentaram triglicerídeos, pressão arterial sistólica e pontuação de risco cardiometabólico maior ( $p < 0,001$ ), e HDL menor ( $p < 0,001$ ). Isso mostra que o excesso de adiposidade corporal é um potente fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas já na adolescência.

Frente aos estudos apresentados, compreende-se que a carga potencialmente danosa do excesso de GC pode surgir precocemente, já na adolescência, de forma independente do peso corporal. Ainda, que não haja diferenças visíveis entre os adolescentes eutróficos com elevado percentual de GC e os eutróficos com percentual de GC adequado, o que sugere que a manutenção do peso corporal dentro das faixas de normalidade nessa fase da vida não é uma

medida suficientemente capaz de proteger os indivíduos contra distúrbios cardiometabólicos futuros. Assim, a avaliação da composição corporal na prática clínica, com inclusão de medidas de gordura corporal, possibilita identificar com maior precisão os riscos à saúde relacionados com a adiposidade nesses indivíduos, e propor medidas efetivas de prevenção desses riscos (WIKKUND *et al.*, 2017; BRAGANÇA *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020).

## **2.5. Tecido adiposo e inflamação**

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo marrom (TAM), termogênico, vascularizado, relevante para processos de gasto energético, rico em mitocôndrias e que reduz com a idade, e o tecido adiposo branco (TAB), pouco vascularizado, armazenador e regulador de energia, situado nas regiões subcutânea e visceral e que apresenta, além dos adipócitos, células imunes, tecido vascular, nervoso e conjuntivo (VILLARROYA *et al.*, 2018).

A obesidade, resultante do balanço energético positivo, é caracterizada pelo aumento do TAB, associado a hipertrofia ou mesmo hiperplasia dos adipócitos brancos. Esse aumento anormal do TAB está associado as alterações metabólicas sistêmicas como hiperglicemia, resistência à insulina (RI) e dislipidemias. Além disso, o TAB é atualmente considerado um órgão metabolicamente ativo, de natureza endócrina, responsável pela expressão e/ou secreção de adipocinas e outras proteínas inflamatórias, que agem local ou sistemicamente, caracterizando assim a inflamação presente no excesso de adiposidade (UNAMUNO *et al.*, 2018).

Nos períodos iniciais da ingestão calórica em excesso o organismo desempenha uma expansão fisiológica do TAB com secreção de mediadores pró-inflamatórios agudos que irão modular os depósitos de triglicerídeos a fim de evitar acúmulo ectópico de gordura. Esse processo é necessário e fisiologicamente adaptativo, no entanto, quando ocorre um balanço energético positivo prolongado a obesidade progride e esse processo é suprimido, resultando em um estresse metabólico e estado inflamatório crônico de baixo grau, com várias consequências patológicas (SALTIEL; OLEFSKY, 2017).

Embora não se conheça exatamente qual o estímulo primordial para a inflamação no tecido adiposo, sabe-se que são diversos processos metabólicos envolvidos na hipertrofia e hiperplasia em excesso das células adiposas resultantes da ingestão calórica excessiva. Entre esses processos, tem-se a fibrose e o estresse mecânico provocados pela rápida expansão dos adipócitos, a hipóxia decorrente da vascularização insuficiente do TAB em expansão, a baixa oxigenação, a morte dos adipócitos em virtude da sua incapacidade de armazenar a sobrecarga

de gordura e glicose, a infiltração de macrófagos, que respondem por 60% das células do tecido adiposo obeso, bem como os níveis elevados de lipopolissacarídeos na circulação derivados da microbiota intestinal, devido ao excesso de absorção lipídica nos enterócitos e ao comprometimento da barreira intestinal (CARROBIO *et al.*, 2017; VILLARROYA *et al.*, 2018; LEMPESIS *et al.*, 2019).

A expansão do tecido adiposo provoca alterações inflamatórias que levam a inflamação sistêmica de baixo grau, com aumento nos níveis de citocinas. O acúmulo de células inflamatórias ocorre mais em virtude do acúmulo de gordura visceral do que de gordura subcutânea, e essa inflamação distingue-se da normalmente empregada contra hospedeiros invasores do organismo por ser crônica, de baixo grau, e por afetar o metabolismo de nutrientes no tecido adiposo, hepático, muscular e pancreático. Isso porque promove RI, a qual se apresenta como um elo entre a obesidade e a inflamação (UNAMUNO *et al.*, 2018).

Alguns marcadores inflamatórios são frequentemente associados à obesidade. A interleucina 6 (IL-6) é secreta pelos adipócitos em virtude da lipólise excessiva e aumento de ácidos graxos livres (AGL), de forma que o excesso de gordura visceral aumenta de 2 a 3 vezes os níveis dessa citocina. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), embora seja secretado por monócitos e macrófagos, foi reconhecido como uma adipocina e, em virtude do excesso de tecido gorduroso, ativam a lipase hormônio sensível, aumentam a liberação de AGL e acabam promovendo RI no fígado e no músculo esquelético. Essas citocinas ainda inibem a produção de adiponectina pelos adipócitos, a qual protege o organismo contra a RI e os efeitos da lipotoxicidade no fígado, e está reduzida em indivíduos com excesso de gordura (CHAIT; HARTIGH, 2020).

A leptina, importante adipocina, é codificada pelo gene da obesidade (*ob*) e está envolvida no processo de regulação da ingestão alimentar. Quando o tecido gorduroso, em especial o visceral, se encontra em excesso, ocorre também excesso dessas citocinas e como resposta o organismo, via sistema nervoso central, promove resistência à sua ação, exacerbando a obesidade e conduzindo à hiperglicemia e resistência insulínica (FRÜHBECK *et al.*, 2019).

Compreende-se, portanto, que a disfunção do tecido adiposo com aumento do processo inflamatório, seja o mecanismo central para o desenvolvimento das muitas complicações metabólicas resultantes da obesidade, uma vez que é um tecido que se comunica com muitos outros órgãos, liberando moléculas inflamatórias que afetam a homeostase de todo o organismo (LONGO *et al.*, 2019).

Em virtude da crescente prevalência da obesidade entre os adolescentes, se faz necessário compreender cada vez mais o comportamento dos marcadores inflamatórios nesses indivíduos, especialmente aqueles que são erroneamente classificados como eutróficos segundo o IMC, mas que apresentam excesso de gordura corporal, a fim de que as complicações metabólicas nesse grupo sejam controladas.

## 2.6. Marcadores inflamatórios

Alguns dos marcadores envolvidos na inflamação subclínica e sintetizados pelos adipócitos são: citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, e TNF- $\alpha$ ; e as adipocinas, como a leptina. Ainda, tem-se a PCR, um marcador de inflamação sintetizado pelo fígado através do estímulo dos adipócitos, A IL-10, um marcador anti-inflamatório, e o Ácido Úrico (AU), um marcador da inflamação crônica.

### 2.5.1. Citocinas Pró-Inflamatórias – Interleucina-6 e TNF- $\alpha$

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória considerada pleiotrópica por agir de forma imune, celular e humoral no processo de inflamação e injúria do tecido, mediando a resposta de fase aguda e agindo também como pró-coagulante (ROSE-JOHN, 2018). Sua concentração plasmática correlaciona-se positivamente com o aumento de massa corporal, sendo que a insulina e as catecolaminas estimulam sua secreção pelos adipócitos. Essa correlação também ocorre com outras citocinas e mediadores inflamatórios, de forma que uma das suas funções mais discutidas é a estimulação da produção da PCR, principal mediadora da resposta inflamatória, pelos hepatócitos (MOREIRA *et al.*, 2013; GHANEMI; ST-AMAND, 2018).

A IL-6 está envolvida nos processos de metabolismo dos carboidratos e dos lipídios, levando a hiperinsulinemia por alterar a expressão dos receptores de insulina, e aumento dos níveis de ácidos graxos e glicerol, por inibir a lipase lipoproteica e aumentar a lipólise. Além disso, está fortemente ligada ao desenvolvimento de aterosclerose, em virtude da sua correlação negativa com o HDL (GHANEMI; ST-AMAND, 2018).

Mauras *et al.* (2010) mostraram que adolescentes com obesidade apresentaram altas concentrações de IL-6, o que foi reflexo de um estado pro-inflamatório e pró-trombótico no pré e na puberdade ( $p < 0,001$ ), mesmo antes que outras comorbidades metabólicas estivessem presentes. No estudo de Carvalho *et al.* (2010) a IL-6 apresentou correlação positiva com o TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), e com a IL-10 ( $p < 0,01$ ) em adolescentes eutróficos com excesso de gordura corporal, e que entre aqueles com excesso de peso, essa citocina se correlacionou positivamente

com os triglicerídeos ( $p < 0,05$ ). Hagmam *et al.* (2019) mostraram, em estudo com 671 crianças e adolescentes ( $13,3 \pm 2,7$  anos) também que níveis mais elevados de IL-6 foram positivamente associados ( $p = 0,02$ ) a RI no tecido adiposo em adolescentes. Esses estudos mostram que a IL-6 é um importante marcador inflamatório associado a obesidade.

O TNF- $\alpha$  é uma citocina produzida pelo tecido adiposo que tem ação autócrina, parácrina e endócrina, regulando o acúmulo de gordura nos adipócitos ao inibir a lipase e estimular a lipólise. Atua no processo inflamatório como mediadora da resposta de fase aguda, tendo importante papel na cascata e na síntese de outras citocinas (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006; RUAN; LODISH, 2003).

A secreção de TNF- $\alpha$  é maior em indivíduos obesos, de forma que sua expressão pelos adipócitos se apresenta como uma das causas da obesidade ligada à RI (WINKLER *et al.*, 2003). No estudo de Carvalho *et al.* (2010) não houve diferença significativa na expressão periférica dessa citocina entre os grupos de diferentes estados nutricionais, uma vez que adolescentes com peso normal, mas com excesso de gordura corporal apresentavam níveis de TNF- $\alpha$  semelhantes.

De acordo com Carvalho *et al.* (2010) o TNF- $\alpha$  se correlacionou positivamente com outras citocinas: IL-6 ( $r = 0,0463$ ,  $p < 0,05$ ) e IL-10 ( $r = 0,675$ ,  $p < 0,01$ ) em adolescentes obesos e naqueles eutróficos mas com gordura corporal em excesso.

### 2.5.2. Citocinas anti-inflamatórias – IL-10

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina de ação anti-inflamatória que se encontra elevada em indivíduos obesos. Sua produção no tecido adiposo é aumentada quando em processos inflamatórios e câncer, por exemplo, como forma do organismo conter ou minimizar essa inflamação. Sendo assim, a IL-10 atua na retroalimentação negativa diante do excesso de citocinas inflamatórias (JUGE-AUBRY *et al.*, 2005; LIRA *et al.*, 2009).

A IL-10 é produzida por macrófagos, monócitos e linfócitos T e B, que inibem a produção de citocinas pro-inflamatórias IL-2, IL-12, TNF- $\beta$  e INF- $\gamma$ , no sistema imune, por meio do *feedback* negativo. Sua propriedade anti-inflamatória e antitrombótica mostra seu importante papel no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (CHOI *et al.*, 2007; RAJAPPA; SEM; SHARMA, 2009).

No estudo de Carvalho *et al.* (2010) os níveis de IL-10 não apresentaram diferenças significativas entre adolescentes de diferentes estados nutricionais, mas no grupo de adolescentes eutróficos com excesso de gordura corporal a IL-10 foi correlacionada com a



TNF- $\alpha$ , a IL-6 e com a glicemia, sugerindo risco de desenvolvimento de doenças metabólicas, independente da obesidade.

A correlação positiva entre IL-10 e IL-6 pode ser justificada pelo fato de que, com o aumento da concentração de IL-6 se estabelece um processo inflamatório, logo, maior será a produção de IL-10 para tentar regular essa inflamação, embora não seja capaz de cessar esse processo inflamatório.

### 2.5.3. Adipocitocina – Leptina

A leptina é uma das mais importantes adipocitocinas, caracterizada como um hormônio produzido pelo tecido adiposo, que tem papel neuroendócrino primário, e que induz, em longo prazo, a saciedade por vias centrais, sinalizando a redução na ingestão de alimentos e o aumento no gasto energético. Apresenta também ações periféricas, agindo no músculo estimulando a oxidação de ácidos graxos, no tecido não adiposo impedindo a lipotoxicidade, e no fígado, inibindo o acúmulo de triglicerídeos (GIMENO; KLAMAN, 2005).

Apresenta correlação com o grau de adiposidade, de forma que níveis altos de leptina são encontrados em adultos e crianças obesas, indicando assim uma resistência à leptina. Além disso, participa da fisiopatologia da obesidade, contribui para a RI, e em conjunto com a insulina modula a função vascular, pois em sinergismo com os ácidos graxos estimulam a vasoconstrição (KALRA, 2001; FLEISCH *et al.*, 2007; KONSTANTINIDES *et al.*, 2004).

Sobre isso, o estudo de Nishina *et al.* (2003) mostrou que a hiperleptinemia está correlacionada de forma significativa e positiva com a hiperinsulinemia ( $p < 0,01$  em meninos e  $p < 0,05$  em meninas) e com a elevação da pressão arterial ( $p < 0,01$  em meninos e  $p < 0,05$  em meninas) em adolescente obesos, independente do histórico familiar. De maneira semelhante, Fujita *et al.* (2019) mostraram que a leptina apresentou forte correlação ( $p < 0,01$ ) com todos os parâmetros de gordura corporal e que ela medeia a relação entre adiposidade corporal e elevação da pressão arterial ( $p < 0,01$ ) em adolescentes de ambos os sexos.

Gonzaga *et al.* (2014) também avaliaram a leptina em adolescentes obesos e constataram que no sexo feminino há maior número de correlação significativas entre leptina e fatores de risco cardiometabólico.

#### 2.5.4. Marcador de Inflamação Sintetizado pelos Hepatócitos – PCR

A PCR é uma proteína sintetizada principalmente pelo hepatócito, mas o tecido adiposo, renal, vascular, arterial, os macrófagos e os alvéolos pulmonares também são responsáveis por sua produção. É uma proteína de fase aguda regulada pelas citocinas IL-6, IL-1, e TNF- $\alpha$ , e que tem como funções principais a ativação do sistema complemento e recrutamento de células fagocíticas (ABDELLAOUI; AL-KHAFFAF, 2007; RAPOSEIRAS *et al.*, 2013).

Por apresentar alta sensibilidade, estabilidade e precisão, a PCR é o marcador inflamatório mais utilizado na prática clínica. Seus níveis séricos aumentam de forma significativa em processos inflamatórios agudos, e de forma discreta, mas igualmente significativa, em processos inflamatórios crônicos (CHOI; HONG; LIM, 2013).

No estudo de Garanty-Bogacka *et al.* (2005) a PCR apresentou correlação positiva significativa com a HbA1c ( $r=0,19$ ;  $p<0,001$ ) e com a RI ( $r=0,17$ ;  $p=0,017$ ) em adolescentes obesos, isso porque, segundo os autores, a inflamação está subjacente à RI.

Conforme descrito por Mauras *et al.* (2010), os adolescentes com obesidade apresentam valores significativamente maiores de PCR, em comparação com adolescentes eutróficos, além disso, a PCR apresentou correlação positiva com as medidas de adiposidade corporal e visceral ( $r=0,76$ ,  $p<0,0001$  para o percentual de gordura corporal e  $r=0,73$ ,  $p<0,0001$  para perímetro da cintura).

De acordo com os autores esse aumento nas concentrações de PCR refletem um estado pro-inflamatório e protrombotico em adolescentes, mesmo antes de outras comorbidades estarem presentes. Winer *et al.* (2006) mostraram ainda que níveis mais altos de adiponectina foram significativamente associados a níveis mais baixos de PCR ( $p<0,001$ ), indicando que essa associação é independente da RI e da adiposidade entre adolescentes obesos.

No estudo de Litwin *et al.* (2010) o nível de PCR foi significativamente maior entre os adolescentes com hipertensão ( $p<0,0001$ ). Ainda, Cruz *et al.* (2013) verificaram que a PCR apresentou correlação significativa com IMC ( $p=0,0001$ ).

Hagmam *et al.* (2019) também mostraram que a PCR foi positivamente associada ( $p=0,003$ ) a RI no tecido adiposo. Lee *et al.* (2020) em estudo com 195 adolescentes ( $13,1 \pm 0,4$  anos) mostraram que a PCR foi significativamente associada aos menores valores de HDL ( $p<0,01$ ) e aos maiores escores de síndrome metabólica ( $p<0,001$ ), considerando os cinco componentes metabólicas (HDL, LDL, triglicerídeos, glicemia de jejum e pressão arterial).

Os resultados apresentados sugerem que o aumento de PCR ocorre em virtude do estado inflamatório da obesidade, e pode ser indicador proeminente no diagnóstico de complicações cardiovasculares e metabólicas em adolescentes.

#### 2.5.5. Ácido Úrico

O ácido úrico, o produto final do metabolismo das purinas, é considerado um marcador da inflamação crônica (LEYVA *et al.*, 1998). Atuando como principal antioxidante hidrofílico do organismo, seu aumento agudo parece agir como fator de proteção, contudo seu aumento crônico tem sido associado ao risco de doenças cardiovasculares e metabólicas. Encontra-se elevado em pessoas com síndrome (SM), o que está relacionado ao seu papel antioxidante que reflete um mecanismo de compensação ao estresse oxidativo resultante da SM (COUTINHO *et al.*, 2007).

Uma análise com 100 adolescentes obesos mostrou que os valores de pressão arterial ( $p < 0,001$ ), gordura corporal ( $p = 0,008$ ), glicemia de jejum ( $p = 0,038$ ), insulina ( $p = 0,011$ ) e HOMA-IR ( $p = 0,007$ ) foram significativamente maiores naqueles com hiperuricemia (FOSTER; SMITH; ALEMZADEH, 2020). Ainda, Moulin-Mares *et al.* (2021) analisaram 1.750 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos e encontraram que a hiperuricemia nesses indivíduos foi associada ao baixo HDL (OR 2,0 IC 95% 1,5-2,8), pressão arterial elevada (OR 1,8 IC 95% 1,1-3,2), resistência insulínica (OR 1,7 IC 95% 1,1-2,7) e percentual de gordura corporal elevado (OR 4,1 IC 95% 2,7-6,4).

### **2.7. Fatores de risco cardiovasculares e metabólicos em adolescentes eutróficas pelo IMC com elevado percentual de gordura corporal**

O excesso de adiposidade é um dos principais problemas de saúde entre os adolescentes e é também um dos principais fatores envolvidos na etiologia de doenças metabólicas e do sistema cardiovascular. Já é bem estabelecido na literatura que adolescentes obesos apresentam marcadores de risco cardiometabólico aumentados, como dislipidemia, hipertensão arterial, resistência insulínica, inflamação subclínica e até mesmo a presença de síndrome metabólica (SAHOO *et al.*, 2015; SOMMER; TWIG, 2018).

Contudo, esses fatores de risco têm se mostrado presentes independente de um IMC elevado, quando em presença de excesso de gordura corporal. Yaguchi-Tanaka *et al.* (2013) mostraram que adolescentes eutróficas com excesso de GC apresentavam valores

significativamente maiores ( $p < 0,001$ ) de IMC do que aquelas eutróficas com GC adequada. De igual forma, Bragança *et al.*, (2020) em estudo com 533 adolescentes de ambos os sexos mostraram que aqueles eutróficos com elevado percentual de GC apresentaram valores de IMC e de perímetro da cintura (PC) significativamente maior ( $p < 0,05$ ) que aqueles com peso e percentual de GC adequados.

De acordo com Morais (2019), adolescentes com excesso de gordura corporal apresentam prevalências superiores de maior número de fatores de risco cardiometabólico, em comparação àqueles com GC adequada. A autora avaliou sete fatores de risco (hipertensão arterial, níveis elevados de colesterol total, LDL, triglicerídeos e glicose, baixo HDL e presença de RI) em 1.118 adolescentes de ambos os sexos, dos quais 671 apresentaram excesso de gordura corporal.

Bragança *et al.* (2020) também mostraram que, dentre os 533 adolescentes entre 18 e 19 anos, aqueles eutróficos com alto percentual de GC (8%) apresentaram valores de colesterol total e LDL significativamente superiores ( $p < 0,05$ ) aqueles eutróficos saudáveis. Hermoso *et al.* (2020) também avaliaram adolescentes de ambos os sexos e, dentre 1.919 indivíduos com idade entre 9 e 17 anos 46% apresentaram eutrófica com elevado %GC, e nesses o valor de escore para risco cardiometabólico foi significativamente superior ( $p = 0,019$  no sexo masculino;  $p = 0,044$  no sexo feminino) aqueles que não apresentavam esse fenótipo. O escore foi calculado por meio da soma dos valores dos escores z da pressão arterial sistólica, triglicerídeos sérico, perímetro da cintura e HDL (multiplicado por -1) e o escore z da glicemia de jejum, calculado separadamente de acordo com o sexo para cada faixa de idade.

Olafsdottir *et al.* (2016) mostraram que dos 182 adolescentes avaliados, 42% eram eutróficos com elevada GC, nos quais os valores de insulina sérica ( $p = 0,023$ ) e índice HOMA ( $p = 0,020$ ) foram significativamente superiores aos eutróficos. Ainda, nesses adolescentes com esse fenótipo de obesidade, a chance de apresentarem um ou mais fatores de risco para síndrome metabólica foi 2,2 vezes maior em comparação aqueles eutróficos.

Wiklund *et al.* (2017) e Cheng e Wiklund (2018) também avaliaram adolescentes com idade em 9 e 18 anos, e mostraram que o risco cardiometabólico naqueles com peso normal e excesso de gordura corporal foi significativamente superior ( $p < 0,01$ ) aos eutróficos, e que essa diferença persistiu até no início da idade adulta.

Todos esses achados mostram que, apesar do peso dentro das faixas de normalidade, segundo o IMC, adolescentes com excesso de gordura corporal apresentam maior prevalência de marcadores de risco cardiometabólico já em idades precoces, o que é preocupante não apenas ao considerar o risco elevado de desenvolverem síndrome metabólica e doenças

cardiovasculares, mas também a maior possibilidade de que essas alterações persistam na vida adulta, fortalecendo um quadro de saúde desfavorável e até mesmo fatal (COTA *et al.*, 2021).

## 2.8. Referências

ABARCA-GÓMEZ, L. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975-2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults. **Lancet**, v. 390, p. 2627-42, 2017.

ABDELLAOUI, A.; AL-KHAFFA, F. H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. **Eur J Vasc Endovasc Surg.**, v. 34, p. 18-22, 2007.

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. ABESO, 4º ed. São Paulo, 2016. 188p.

ALVES, M. A. *et al.* Padrões alimentares de adolescentes brasileiros por regiões geográficas: análise do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA). **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 6, 2019.

AMORIM, G. G. *et al.* Avaliação dos fatores de riscos cardiovasculares em adolescentes. **Adolescência & Saúde**, v. 15, n. 3, p. 27-35, 2018.

ANGOORANI, P. *et al.* Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. **Eat. Weight. Disord.**, v. 23, n. 6, p. 877-883, 2018.

ARNETT, J. J. Emerging adulthood: A theory of development from late teens through the twenties. **American Psychologist**, v. 55, n. 5, p. 469-480, 2000.

ASGHARI, G. *et al.* Association between obesity phenotypes in adolescents and adult metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study. **Br J Nutr.**, v. 122, n. 11, p. 1255-1261, 2019.

ASSUNÇÃO, S. N. F. *et al.* Alterações de glicose e resistência à insulina em crianças e adolescentes obesos assintomáticos. **J. Pediatr.**, v. 94, n. 3, 2018.

BAHIA, L. *et al.* Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 61, n. 5, p. 433-440, 2006.

BARBALHO, E. V. *et al.* Influência do consumo alimentar e da prática de atividade física na prevalência do sobrepeso/obesidade em adolescentes escolares. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 12-23, 2020.

BARBOSA, M. C. R.; FARIA, E. R.; PANI, V. O. Síndrome metabólica na infância e adolescência. In: SALAROLI, L. B.; CATTAFESTA, M. **Aspectos Nutricionais na**

**Síndrome Metabólica: Uma Abordagem Interdisciplinar**, Editora APPRIS, Ed. 1, p. Cap. 7, 2019.

BENEDET, J. *et al.* Overweight in adolescents: exploring potential risk factors. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n. 2, p. 172-181, 2013.

BLOCH, K. V. *et al.* ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**, n. 50, n. 2, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Proteger e cuidar da saúde de adolescentes na atenção básica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed. - Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 233p.

BRUSCATO, N. M. *et al.*, A prevalência de obesidade na infância e adolescência é maior em escolas públicas no sul do Brasil. **Nutr. Clín Diet Hosp.**, v. 36, n. 4, p. 59-64, 2016.

CAMPOS, R. M. S. *et al.* Effects of magnitude of visceral adipose tissue reduction: Impact on insulin resistance, hyperleptinemia and cardiometabolic risk in adolescents with obesity after long-term weight-loss therapy. **Diabetes & Vascular Disease Research**, v. 16, v. 2, p. 196-206, 2019.

CARROBIO, S.; PELLEGRINELLI, V.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue function and expandability as determinants of lipotoxicity and the metabolic syndrome. **Adv Exp Med Biol.**, v. 960, p. 161-86, 2017.

CARVALHO, G. Q. Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, v. 35, n. p.464-470, 2010.

CASTRO, J. A. C.; NUNES, H. E. G.; SILVA, D. A. S. Prevalência de obesidade abdominal em adolescentes: associação entre fatores sociodemográficos e estilo de vida. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 3, p. 343-351, 2016.

CHAIT, A.; HARTIGH, L. J. D. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. **Front. Cardiovasc. Med.**, v. 7, n. 22, 2020.

CHEN, F. *et al.* Association between childhood and metabolic syndrome: evidence from a large sample of chinese children and adolescents. **Plos One**, v. 7, n. 10, 2012.

CHENG, S.; WIKLUND, P. The effects of muscle mass and muscle quality on cardio-metabolic risk in peripubertal girls: a longitudinal study from childhood to early adulthood. **Int J Obes.**, v. 42, p. 648-654, 2018.

CHOI, K. M. *et al.* Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 75, n. 2, p. 235-240, 2007.

CHOI, S. H.; HONG, E. S.; LIM, S. Clinical Implications of Adipocytokines and Newly Emerging Metabolic Factors with Relation to Insulin Resistance and Cardiovascular Health. **Front. Endocrinol. Seongnam**, v. 4, p. 1-7, Aug. 2013.

CHRISTEN, T. *et al.* The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 29, p. 728-735, 2019.

CIACCIA, M. C. C. *et al.* Alta prevalência de obesidade em adolescentes de escolas da rede municipal de santos e fatores associados. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 72, p. 486-494, 2018.

COTA, B. C. *et al.* Cardiometabolic risk and health behaviours in adolescents with normal-weight obesity: a systematic review. **Public Health Nutrition**, Feb. 2021.

COTA, B. C. *et al.* Cardiometabolic risk in adolescents with normal weight obesity. **European Journal of Clinical Nutrition**, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01037-7>

COUTINHO, T. A. *et al.* Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. **Am J Hypertens.**, v.20, n. 1, p. 83-89, 2007.

CRUZ, L. L. *et al.* Metabolic syndrome components can predict C reactive protein concentration in adolescents. **Nutr. Hosp.**, v. 28, n. 5, p. 1580-1586, 2013.

DAMIANI, D. *et al.* Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 55, n. 8, p. 576-582, 2011.

DE LORENZO, A.; MARTINOLI, R.; VAIA, F.; DI RENZO, L. Normal weight obese (NOW) women: an evaluation of a candidate new syndrome. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 16, p. 513-523, 2006.

FARIA, E. R. **Comparação de diferentes componentes para o diagnóstico da síndrome metabólica na adolescência.** (Tese de Doutorado). 2013. 218f. Universidade Federal de Viçosa, 2013.

FARIA, E. R. **Critérios diagnósticos e fatores de risco para síndrome metabólica, em adolescentes que já apresentaram a menarca, de escolas públicas de Viçosa-MG.** (Dissertação de Mestrado). 2007. 273f. Universidade Federal de Viçosa, 2007.

FARIA, E. R. *et al.* Consumo alimentar e síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino. **RASBRAN**, v. 6, n. 1, p. 21-28, 2014. (a)

FERRARI, C. K. B. Atualização: Fisiopatologia e Clínica da SM. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 4, p. 90-97, 2007.

FLEISCH, A. F. *et al.* Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 92, n. 1, p. 948-954, 2007.

FOSTER, C.; SMITH, L.; ALEMZADEH, R. Excess sérum uric acid is associated with metabolic syndrome in obese adolescent patients. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 19, p. 535-543, 2020.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin Chim Acta.**, v. 369, n. 1, p. 1-16, 2006.

FRÜHBECK, G. *et al.* Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. **Nutrients**, v. 11, n. 454, 2019.

FUJITA, Y. *et al.* Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure. **Medicine**, v. 98, n. 12, p. 1-5, 2019.

GARANTY-BOGACKA, B. *et al.* Relation of acute-phase reaction and endotelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. **Neuroendocrinoly Letters**, v. 26, n. 5, p. 473-479, 2005.

GHANEMI, A.; ST-AMAND, J. Interleukin-6 as a “metabolic hormone”. **Cytokine**, v. 112, p. 132-136, 2018.

GIMENO, R. E.; KLAMAN, L. D. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. **Curr Opin Pharmacol.**, v. 5, n. 2, p. 122-128, 2005.

GONZAGA, N. C. *et al.* Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 50, p. 707-712, 2014.

GRUNDY, S. M. *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-438, Jan. 2004.

GUIMARÃES JÚNIOR, M. S. *et al.* Fator de risco cardiovascular: a obesidade entre crianças e adolescentes nas macrorregiões brasileiras. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo, v. 12, n. 69, p. 132-142, Jan./Fev. 2018.

HAGMAN, E.; BESOR, O.; HERSHKOP, K. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance. **Acta Diabetologica**, v. 56, p. 219-226, 2019.

HAMATI, M. *et al.* Adolescent lipoprotein classification according to National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) vs. National Cholesterol Education Program (NCEP) for predicting abnormal lipid levels in adulthood in a Middle East population. **Lipids Health Dis.**, v. 11, n. 107, 2012.

HERMOSO, A. G. *et al.* Normal-weight obesity is associated with poorer cardiometabolic profile and lower physical fitness levels in children and adolescents. **Nutrients**, v. 12, n. 1171, 2020.

IDF. International Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome**. International Diabetes Federation, 2007. 24p.

JAVED, A. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr**



**Obes**, v. 10, p.234-244, 2015.

JESSUP, A.; HARREL, J. S. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents, tô! **Clin Diabetes**, v. 23, n. 1, p. 26-32, 2005.

JUGE-AUBRY, C. E.; HENRICHOT, E.; MEIER, C. A. Adipose Tissue: a regulator of inflammation. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 19, n. 4, p.547-66, 2005.

KALRA, S. P. Circumventing leptin resistance for weight control. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 98, n. 8, p. 4279-81, 2001.

KONSTANTINIDES, K. *et al.* Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. **Artheroscler Thromb Vasc Biol.**, v. 24, n. 11, p. 2196-201, 2004.

KUSCHNIR, M. C. *et al.* ERICA: prevalência da síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 1, p. 1-11, 2016.

LEE, E. Y.; YOON, K. H. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. **Front Med.**, v. 12, n. 6, p. 658-666, 2018.

LEE, H. A. *et al.* The association between metabolic components and markers of inflammatory and endothelial dysfunction in adolescents, based on the Ewha Birth and Growth Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, 2020.

LEMPEIS, I. G.; MEIJEL, R. L. J. V.; MANOLOPOULOS, K. N.; GOOSSENS, G. H. Oxygenation of adipose tissue: A human perspective. **Acta Physiologica**, v. 228, v. 13298, 2020.

LEYVA S *et al.* Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. 1998. *European Heart Journal*, 19, 1814-1822.

LIRA, F. S. *et al.* Regulation of inflammation in the adipose tissue in cancer cachexia: effect of exercise. **Cell Biochem Funct.**, v. 27, p. 71-75, 2009.

LITWIN, M. *et al.* Inflammatory activation in children with primary hypertension. **Pediatr Nephrol.**, v. 15, n. 2, p. 1711-1718, 2010.

LONGO, M. *et al.* Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 9, 2019.

LOURENÇO, B.; QUEIROZ, L. B. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. **Revista Médica**, v. 9, n. 2, p. 70–75, 2010.

MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. **Krause – Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 14ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 1138 p.

MARGINEAN, C. O. *et al.* O. The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. **Cytokine**, v. 126, 2020.

MAURAS, N. *et al.* Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 95, n. 3, p. 1060-1068, 2010.

MENDES, M. G. Prevalência de síndrome metabólica e associação com o estado nutricional em adolescentes. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 27, n. 4, p. 374-379, 2019.

MILLER, J. M. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 12, n. 10, 2014.

MIRANDA, V. P. N. *et al.* Abundance of gut microbiota, concentration of short-chain fatty acids, and inflammatory markers associated with elevated body fat, overweight, and obesity in female adolescents. **Hindawi Mediators of Inflammation**, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2019/7346863/> Acesso: 21 jan. 2021.

MORAIS, N. S. **Tendência secular do estado nutricional, capacidade preditiva e pontos de corte de índices antropométricos para identificar adiposidade corporal e risco cardiometabólico em adolescentes.** (Dissertação de Mestrado) 2019. 140f. Universidade Federal de Viçosa, 2019.

MOREIRA, P. F. *et al.* Postprandial interleukin-6 response in elderly with abdominal obesity and metabolic syndrome. **J Nutr Health Aging**, v. 17, n. 3, p. 206-210, 2013.

MOULIN-MARES, S. R. A. *et al.* Association of uric acid with cardiovascular risk in Brazilian children and adolescents. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 31, p. 314-321, 2021.

NCEP. Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p.2486-97, 2001.

NELSON, R. A.; BREMER, A. A. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. **Metab Syndr Relat Disord.**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2010.

NISHINA, M. *et al.* Insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. **Hypertens Res**, v. 26, n. 4, p. 281-288, 2003.

OLAFSDOTTIR, A. S.; TOFADOTTIR, J. E.; ARNGRIMSSON, S. A. Health behavior and metabolic risk factors associated with normal weight obesity in adolescents. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, 2016.

OLIVEIRA, C. L. *et al.* Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição Campinas**, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.

OLIVEIRA, G. *et al.* Agregação dos fatores de risco cardiovascular: álcool, fumo, excesso de peso e sono de curta duração em adolescentes do estudo ERICA. **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 12, 2019.

OLIVEROS, E. *et al.* The concept of normal weight obesity. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 4, p. 426-433, 2014.

PANI, V. O. *et al.* Variáveis antropométricas e de composição corporal como preditores de risco cardiovascular e da síndrome metabólica em adolescentes. **BRASPEN J.**, v. 32, n. 3, p. 259-267, 2017.

PEREIRA, P. F. *et al.* Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. **Cardiology in the Young**, v. 22, p. 162-169, 2012.

PRIORE, S. E.; FARIA, F. R.; FRANCESCHINI, S. C. C. Adolescência. In: PRIORE, S. E. *et al.*, **Nutrição e Saúde na Adolescência**, Editora Rúbio, Ed. 1, Rio de Janeiro, p. 1-7, 2010.

RAJAPPA, M.; SEM, S. K.; SHARMA, A. Role of Pro-/Anti-Inflammatory cytokines and their correlation with established risk factors in South Indians with Coronary Artery Disease. **Angiology**, v. 60, n. 4, p. 419-426, Aug./Sept. 2009.

RAPOSEIRAS, S. *et al.* High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome regardless of GRACE risk score, but not after ST-segment elevation myocardial infarction. **Rev. Port. Cardiol., Lisboa**, v. 32, n. 2, 2013.

RIBEIRO, R. C. S. *et al.* Indicadores antropométricos na predição de síndrome metabólica em crianças e adolescentes: um estudo de base populacional. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 14, n. 2, p. 173-181.

ROSE-JOHN, S. Interleukin-6 family cytokines. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v. 10, 2018.

ROSENI, N. *et al.* Síndrome metabólica e importância das variáveis associados em crianças e adolescentes de Guabiruba – SC, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n. 1, p. 37-44, 2015.

RUAN, H.; LODISH, H. F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alfa. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 14, n. 5, p. 447-455, 2003.

SAHOO, K.; SAHOO, B.; CHOUDHURY, A. K. *et al.* Childhood obesity: causes and consequences. **J Family Med Prim Care**, v. 4, n. 18, 2015.

SALTIEL, A. R.; OLEFSKY, J. M.; Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **J Clin Invest.**, v 127, p. 1-4, 2017.

SANDOVAL, J. L. *et al.* Cardiovascular risk factors in adolescents: role of insulin resistance and obesity. **Acta Endocrinologica**, v. 14, n. 3, p. 330-337, 2018.

SHING, R. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in adolescents from a north Indian population. **Diabetic Medicine**, v. 24, n. 2, p. 195-199, 2007.

SISVAN. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. **Relatórios do Estado nutricional dos indivíduos acompanhados por período, fase do ciclo da vida e índice – Ano 2020**,

**Adolescentes.** Disponível em: <https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index>  
Acesso 20 jan. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 1-28, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2016). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.107, n.3, p. 1103, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019, 491p.

SOMMER, A.; TWIG, G. The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: a systematic review. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 91, 2018.

SOUSA, J. G.; LIMA, L. R.; FERNANDES, C. R. S.; SANTOS, G. M. Atividade física e hábitos alimentares de adolescentes escolares: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PENSE), 2015. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo**, v. 13, n. 77, p. 87-93, 2019.

UMANO, G. R. *et al.* A low visceral fat proportion, independent of total body fat mass, protects obese adolescent girls against fatty liver and glucose dysregulation: a longitudinal study. **International Journal of Obesity**, v. 43, p. 673-682, 2019.

UNAMUNO, X.; AMBROSI, J. G.; RODRÍGUEZ A. *et al.* Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. **Eur J Clin Invest.**, v. 48, 2018.

VILLARROYA, F.; CEREIJO, R.; NAVARRO, A. G.; GIRALT, M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. **Journal of Internal Medicine**, v. 284, p.492-504, 2018.

VIZZUSO, S. *et al.* Visceral Adiposity Index (VAI) in children and adolescents with obesity: No association with daily energy intake but promising tool to identify metabolic syndrome (MetS). **Nutrients**, v. 13, n. 2, 2021.

WANG, J. *et al.* Metabolic syndrome and its associated early-life factors in children and adolescents: a cross-sectional study in Guangzhou, China. **Public Health Nutr.**, v. 19, n. 7, p. 1147-1154, 2016.

WANG, L. X.; GURKA, M. J.; DEBOER, M. D. Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. **Minerva Pediatr.**, v. 70, n. 5, p. 467-475, Oct. 2018.

WEFFORT, V. R. S. *et al.* **Obesidade na infância e adolescência – Manual de Orientação.** Sociedade Brasileira de Pediatria: Rio de Janeiro, 2019. 240 p.

WIKLUND, P. *et al.* Normal-weight obesity and cardiometabolic risk: A 7-year longitudinal study in girls from prepuberty to early adulthood. **Pediatric Obesity**, v. 25, n. 6, p. 1077-1082, 2017.

WINER, J. C. *et al.* Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4415-4423, 2006.

WINKLER, G.; KISS, S.; KESZTHELYI, L. *et al.* Expression of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. **Eur J Endocrinol.**, v.149, n. 2, p. 129-135, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Atlas of Childhood Obesity.** WHO: 2019. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/11996-Childhood-Obesity-Atlas-Report-ART-V2.pdf>. Acesso em: 21 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector:** Issues in adolescent health and development. Geneva: WHO, 2005.

YAGUCHI-TANAKA, Y.; *et al.* Cross-sectional study of possible association between rapid eating and high body fat rates among female Japanese college students. **J Nutr Sci Vitaminol.**, v. 59, p. 243-249, 2013.

ZHU, Y. *et al.* Body mass index is better than other anthropometric indices for identifying dyslipidemia in Chinese children with obesity. **Plos One**, v. 11, n. 3, 2016.

### 3. JUSTIFICATIVA

A obesidade tem atingido adolescentes de todo o mundo sendo, portanto, a CCNT mais prevalente nesses indivíduos, o que tem colaborado para o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares e metabólicos. Os estudos têm mostrado que os fatores de risco cardiometabólico, como pressão arterial elevada, obesidade abdominal, resistência insulínica, elevado colesterol total e LDL, a concentração de alguns marcadores inflamatórios, como a PCR, e a prevalência de eutrofia pelo IMC, com elevado %GC já ocorrem nessa fase da vida (SERRANO *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2012; FARIA *et al.*, 2015; BRAGANÇA *et al.*, 2020; COTA *et al.*, 2021).

Entre os adolescentes com excesso de peso, os estudos mostram que 60% apresentam ao menos um fator de risco para doenças cardiovasculares, e pelo menos 20% apresentam dois ou mais desses fatores, mostrando assim o risco da obesidade a curto e longo prazo (AMORIM *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2019; ASGHARI *et al.*, 2019). Essa condição promove maior risco a saúde nessa fase da vida, e também na vida adulta, respondendo por até 70% das mortes prematuras em adultos (SOUSA *et al.*, 2019).

Ainda, considerando o papel endócrino do tecido adiposo, sabe-se que nos adultos o excesso de adiposidade corporal pode promover maior secreção de substâncias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias que afetam direta ou indiretamente o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Além disso, pode ocorrer um quadro de inflamação crônica ligada a disfunção endotelial e risco cardiovascular, especialmente relacionado a resistência insulínica e obesidade. Assim, os marcadores inflamatórios são indicados para a mensuração da inflamação e podem estar elevados na presença ou ausência da obesidade, associando-se a instalação da síndrome metabólica (CHENG; WIKLUND, 2018; PETTERSSON-PABLO *et al.*, 2019; GIMELLI; FARIAS; SPRITZER, 2020).

Contudo, ainda não está bem esclarecido se essas condições também ocorrem na adolescência, o que evidencia a necessidade de compreender o comportamento desses indivíduos frente a esse quadro, a fim de se estabelecer formas precoces úteis na proteção da saúde e prevenção de complicações ainda nessa fase, e também na vida adulta.

### 3.1. Referências

- ALVES, M. A. *et al.* Padrões alimentares de adolescentes brasileiros por regiões geográficas: análise do Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA). **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 6, 2019.
- AMORIM, G. G. *et al.* Avaliação dos fatores de riscos cardiovasculares em adolescentes. **Adolescência & Saúde**, v. 15, n. 3, p. 27-35, 2018.
- ASGHARI, G. *et al.* Association between obesity phenotypes in adolescents and adult metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study. **Br J Nutr.**, v. 122, n. 11, p. 1255-1261, 2019.
- BRAGANÇA, M. L. B. M. *et al.* Assesment of blood biomarkers in adolescents classified by body mass index and body fat percentage. **Cad Saude Publica**, v. 36, n. 6, 2020.
- CHENG, S.; WIKLUND, P. The effects of muscle mass and muscle quality on cardio-metabolic risk in peripubertal girls: a longitudinal study from childhood to early adulthood. **Int J Obes.**, v. 42, p. 648-654, 2018.
- FARIA, F. R. **Estatos hormonal associado a marcadores cardiometabólico: estudos comparativo entre as três fases da adolescência.** 2015. 209f. (Tese) Doutorado em Ciência da Nutrição. Universidade Federal de Viçosa; Viçosa, 2015.
- GIMELLI, I. F. B.; FARIAS, E. S.; SPRITZER, P. M. Associação da composição corporal e idade da menarca em meninas e adolescentes na Amazônia Brasileira. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 2, 2020.
- OLIVEIRA, G. *et al.* Agregação dos fatores de risco cardiovascular: álcool, fumo, excess de peso e sono de curta duração em adolescents do estudo ERICA. **Cad. Saúde Pública**, v. 35, n. 12, 2019.
- PEREIRA, P. F. *et al.* Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. **Cardiology in the Young**, v. 22, p. 162-169, 2012.
- PETTERSSON-PABLO, P.; NILSSON, T.; BRELMER, L. H.; WENNIOF, A. H. Body fat percentage is more strongly associated with biomarkers of low-grade inflammation than tradition cardiometabolic risk factors in healthy young adults – the Lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis study. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 79, n. 3, p. 182-187, 2019.
- SERRANO, H. M. S. *et al.* Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v. 95, p. 464–472, 2010.
- SOUSA, J. G.; LIMA, L. R.; FERNANDES, C. R. S.; SANTOS, G. M. Atividade física e hábitos alimentares de adolescentes escolares: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PENSE), 2015. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo**, v. 13, n. 77, p. 87-93, 2019.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Apresentar revisão sistemática referente aos marcadores inflamatórios, o percentual de gordura corporal e os componentes da síndrome metabólica em adolescentes.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Realizar revisão sistemática sobre a relação entre os marcadores inflamatórios e os componentes da síndrome metabólica em adolescentes. (Artigo de Revisão 1)

- Realizar revisão sistemática com metanálise referente à relação entre os marcadores inflamatórios e o percentual de gordura corporal em adolescentes. (Artigo de Revisão 2)



## 5. METODOLOGIA GERAL

Este trabalho de dissertação resultou em dois artigos de revisão sistemática, sendo um deles uma metanálise, portanto, não foi necessário ser submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (CEP/UFV), conforme Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. A metodologia detalhada dos dois artigos está descrita a seguir.

### 5.1. Revisão sistemática (Artigo 1)

O artigo de revisão sistemáticas foi conduzido com base nas recomendações da Diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009), fundamentadas na pergunta norteadora “Como os biomarcadores inflamatórios se relacionam com os componentes da síndrome metabólica em adolescentes?”. Além disso, foi registrada no PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*), sob o número de identificação CRD42020198911. O PROSPERO consiste em um banco de dados *online* que tem acesso aberto e compreende protocolos de revisão sistemática que abordam temas da saúde.

Para a busca dos estudos que compuseram a revisão, foram utilizados termos de busca identificados no MeSH (*Medical Subject Headings*), combinados entre si, a saber: [“Metabolic Syndrome” AND “Inflammation” AND “Adolescents” AND “Body Composition” OR “Nutritional Status” AND “Cytokines” OR “C-reactive Protein” OR “Leptin” OR “Interleukin” OR “Tumor Necrosis Factor-alpha”], also [“Metabolic Syndrome” AND “Adolescents” AND “Obesity” AND “Insulin Resistance” AND “Cytokines”], and finally [“Metabolic Syndrome” AND “Inflammation” AND “Body Composition” AND “Cytokines”].

A pesquisa e a seleção dos artigos foram realizadas em janeiro de 2021 nas bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Publisher Medline (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). O filtro idade foi utilizado para a busca PUBMED, a fim de obter apenas estudos realizados com a população adolescente.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais realizados com adolescentes. Não houve distinção de idioma e, para preservar informações relevantes, não foi considerado o tempo de publicação dos estudos. Foram excluídos artigos de revisão, estudos experimentais, diretrizes, teses, dissertações e resumos.

Duas revisoras realizaram as buscas de forma independente, seguindo as etapas propostas: pesquisa de artigos realizada nas mesmas bases de dados citadas, com conferência do total de artigos encontrados; exclusão de artigos duplicados; leitura do título para seleção inicial; posterior seleção para leitura dos resumos e, por fim, análise completa para verificar quais estudos atendiam ao objetivo proposto. Os estudos incluídos e excluídos foram determinados de forma consensual entre os revisores.

Foi realizada busca reversa, que consiste na análise das referências dos artigos selecionados para identificar estudos que por acaso não apareceram nas bases de dados, que também passaram pelas etapas de análise e inclusão/exclusão já citadas.

Os dados dos estudos selecionados foram organizados em uma planilha no Microsoft Excel para que pudessem ser explorados na construção desta revisão. A partir disso, foi elaborado um quadro com a apresentação dos principais pontos desses estudos, a saber: autor, ano de publicação, título, tamanho da amostra, objetivos, principais resultados e conclusões. O desfecho estudado foi a associação de biomarcadores inflamatórios com síndrome metabólica.

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de avaliação crítica recomendada pelo Instituto Joanna Briggs (IJB), por duas pesquisadoras, de forma independente, com auxílio da lista de verificação para estudos transversais, composta por 08 perguntas (MOOLA et al., 2020), as quais podem ser respondidas como "sim", "não", "pouco claro" ou "não aplicável". As respostas "sim" indicam um baixo risco de viés, e para as respostas "não" espera-se alto risco de viés.

## **5.2. Revisão sistemática e metanálise (Artigo 2)**

A revisão sistemática e metanálise foi conduzida com base nas recomendações da Diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) (PAGE et al., 2021), e registrada no PROSPERO sob um número de identificação CRD42020208305.

O método PECOS (Participantes, Exposição, Comparação, Desfecho e Desenho do Estudo) foi adotado para os critérios de inclusão (Quadro 1), baseando-se na pergunta norteadora: "Os marcadores inflamatórios estão relacionados ao percentual de gordura corporal em adolescentes?". A população foi composta por adolescentes de 10 a 19 anos; a exposição foi o percentual de gordura corporal; não houve comparação; o desfecho esperado foi a presença de marcadores inflamatórios; e foram incluídos estudos transversais e longitudinais.

Quadro 1 – PECOS: critérios de inclusão de estudos.

<b>Parâmetro</b>	<b>Critérios de inclusão</b>
(P) Participantes	Adolescentes
(E) Exposição	Percentual de gordura corporal
(C) Comparação	Sem comparação
(O) Desfecho	Presença de marcadores inflamatórios
(S) Desenho do estudo	Transversal/Longitudinal

A seleção dos artigos foi realizada em Janeiro de 2022, nas bases de dados eletrônicas: Scopus, Publisher Medline (PUBMED), Embase, Cochrane, Google e ProQuest. Utilizou-se o software bibliográfico Rayyan para armazenar as referências. As etapas foram realizadas sem utilização de filtro, utilizando-se diferentes combinações dos descritores Medical Subject Headings (MeSH) e os Descritores em Ciências da Saúde (DecS), sendo eles: *adolescent*, *body fat distribution* e *cytokines*. A estratégia de busca completa está disponível no arquivo suplementar (Apêndice I do Artigo 2).

As etapas para a busca (Figura 1) foram realizadas de forma independente, por duas revisoras, no software Rayyan, da seguinte forma: pesquisa dos artigos nas bases, com conferência do número total de artigos encontrados; exclusão dos artigos duplicados; leitura do título para seleção inicial; seleção subsequente para leitura dos resumos, e por último, análise completa a fim de verificar quais estudos atendiam aos critérios de elegibilidade. Os estudos incluídos e excluídos foram determinados de forma consensual entre as revisoras.

Foi realizada busca reversa, que consiste na análise das referências dos artigos selecionados para identificar estudos que por ventura não constavam nas bases de dados, mas nenhum estudo de interesse foi encontrado.

Foram incluídos artigos originais de estudos que avaliaram a correlação entre a presença de marcadores inflamatórios e o percentual de gordura corporal em adolescentes de 10 a 19 anos. Para garantir maior abrangência na pesquisa, não houve distinção de idioma ou restrição do tempo de publicação dos estudos. Não foram incluídos estudos que envolveram adolescentes submetidos a cirurgias, como redução de estômago, que estavam inseridos em programa de perda de peso, e/ou aqueles com alguma comorbidade (exceto obesidade). Foram excluídos ainda, artigos de revisão, estudos experimentais, *guidelines*, teses, dissertações e resumos, bem como estudos que não atenderam aos critérios de inclusão mencionados.

Os dados extraídos foram organizados em planilha no *Microsoft Excel* e incluíram: título, autores, local de realização, ano de publicação, desenho do estudo, objetivo, características dos indivíduos, tamanho amostral, medidas do percentual de gordura corporal, marcadores inflamatórios e principais resultados. O desfecho primário foi a presença de marcadores inflamatórios associada ao percentual de gordura corporal em adolescentes. Os dados estão apresentados em ordem crescente de ano de publicação.

Os artigos que apresentaram os coeficientes de correlação entre o percentual de gordura corporal e os marcadores inflamatórios foram incluídos na metanálise. O método genérico de agrupamento de variância inversa foi usado para combinar correlações de diferentes estudos em uma estimativa de correlação agrupada (HARRER *et al.*, 2021).

As correlações foram sistematizadas e a metanálise foi realizada no *software* RStudio (IDE) versão 4.0.4 com a função *metacor* incluída no pacote *meta*. Além disso, as informações foram plotadas em um *forestplot* (BALDUZZI; RÜCKER; SCHWARZER, 2019). Para detectar estudos que contribuíram para a heterogeneidade, o gráfico com efeito de cada estudo foi avaliado com a função *InfluenceAnalysis* do pacote *dmetar* (BAUJAT; MAHÉ; PIGNON, 2002). A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada pela estatística  $I^2$ , em que valores acima de 25%, 50% e 75% são consideradas como baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. O nível de significância estatística estabelecido foi  $p < 0,05$ .

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta de avaliação crítica recomendada pelo Instituto Joanna Briggs (IJB), por duas pesquisadoras de forma independente, com auxílio da lista de verificação (Apêndice II do Artigo 2) para estudos transversais, composta por 08 perguntas, e para estudos de coorte, composta por 11 perguntas, as quais podem ser respondidas como "sim", "não", "pouco claro" ou "não aplicável". As respostas "sim" indicam um baixo risco de viés, e para as respostas "não" espera-se alto risco de viés (MOOLA *et al.*, 2020).

A qualidade desta revisão sistemática foi avaliada segundo o método *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) que considera alguns aspectos, como: a definição de pergunta central da revisão, os critérios de inclusão, avaliação em par de pesquisadores, procedimentos para consenso de decisão em caso de desacordos na inclusão ou exclusão de artigos, ampla busca (considerando diferentes bases e literatura cinzenta), caracterização e avaliação da qualidade dos estudos incluídos, métodos utilizados para combinar os achados dos estudos, probabilidade de viés nos resultados publicados, e possíveis conflitos de interesse (SHEA *et al.*, 2017).

### 5.3. Referências

BALDUZZI, S.; RÜCKER, G.; SCHWARZER, G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. **Evid Based Ment Health.**, v. 22, n. 4, p. 153-160, 2019.

BAUJAT, B.; MAHÉ, C.; PIGNON, J. P.; HILL, C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. **Stat Med.**, v. 21, n. 18, p. 2641-52, 2002.

HARRER, M. P. C.; FURUKAWA, T. E.; EBERT, D. D. Chapter 4 Pooling Effect Sizes. Doing Meta-Analysis in R. **Taylor & Francis eBooks**, 2021. 500 p.

MOHER D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med**, v. 6, n.7, 2009.

MOOLA, S.; MUNN, Z.; TUFANARU, C. et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In: **JBI Manual for Evidence Synthesis**. 2020.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021; 372.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, v. 358, n. 4008, 2017.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 1: INFLAMMATORY BIOMARKERS AND COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

**Artigo publicado na revista “Inflammation” (Fator de Impacto = 4.092).**

Rocha ARF, de S Morais N, Priore SE, do C C Franceschini S. Inflammatory Biomarkers and Components of Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review. *Inflammation*. 2021 Sep 21. Doi: 10.1007/s10753-021-01549-1. Epub ahead of print. PMID: 34546513.

#### INFLAMMATORY BIOMARKERS AND COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN ADOLESCENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Ariane R. de F. Rocha<sup>1</sup>; Núbia de S. de Morais<sup>2</sup>; Silvia E. Priore<sup>3</sup>; Sylvia do C. C. Franceschini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Master’s student in the Postgraduate Program in Nutrition Science, Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, Brazil. E-mail: ariane.freitas@ufv.br ORCID: 0000-0003-4576-463X

<sup>2</sup> PhD Student in the Postgraduate Program in Nutrition Science, Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, Brazil. E-mail: nubia.s.morais25@gmail.com ORCID: 0000-0002-6457-3516.

<sup>3</sup> Full PhD Professor, Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, Brazil. E-mail: sepriore@ufv.br ORCID: 0000-0003-0656-1485; sylviafran@gmail.com ORCID: 0000-0001-7934-4858

**Corresponding author:** Ariane R. de F. Rocha. Address: Av PH Rolfs s/n, Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, Minas Gerais, CEP: 36570-900, Brazil. Phone: +55 (31) 97143-0292. E-mail: ariane.freitas@ufv.br

## ABSTRACT

### Context

Metabolic Syndrome (MetS) has been prevalent among adolescents. The association between the concentration of inflammatory markers and the individual components of the metabolic syndrome indicate that inflammation, when there is no recent or ongoing disease, mediated by

an inflammatory process, is an event that may precede the development of metabolic disorders in teenagers.

**Objective**

To verify the association of inflammatory biomarkers with the components of metabolic syndrome in adolescents.

**Data Sources**

From a search of 3 databases, 13 articles met the study inclusion criteria.

**Data Extraction**

Two investigators independently extracted data from included studies.

**Results**

The evaluated inflammatory biomarkers are related to the components of MetS (insulin resistance, central and visceral obesity, arterial hypertension, dyslipidemia), which may increase the risk of developing the syndrome in adolescents.

**Conclusions**

The results of this review are of clinical relevance, since the evaluation of inflammatory biomarkers in the presence of metabolic alterations can help to identify the risk factors that lead to the progression of MetS in adolescents.

**Keywords:** Cytokines. Inflammation. Metabolic Syndrome. Adolescent.

**DECLARATIONS****Funding:**

This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

**Conflicts of Interest:**

None.

**Availability of data and material:**

None.

**Code availability:**

None.

**Ethics approval:**

None.

**INTRODUCTION**

Overweight in adolescents is associated with increased chances of becoming an obese adult, but also of developing, still in adolescence and maintaining in adulthood, metabolic complications. In this context, Metabolic Syndrome (MetS), a set of changes involving disorders in glucose metabolism, dyslipidemias, abdominal obesity, arterial hypertension and systemic chronic inflammation, with pro-thrombotic and pro-inflammatory processes, which has been prevalent among adolescents [1-6].

Due to the chronic inflammation process, individuals with metabolic syndrome have high levels of cytokines and other inflammatory markers, characterizing the condition of subclinical inflammation, with possible endothelial dysfunction and cardiovascular risk [7-11]. Some of the inflammatory biomarkers involved in the inflammation-obesity-insulin resistance triad are interleukins (IL-6, IL-10 and IL-18), C-reactive protein (CRP), leptin, adiponectin, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and fibrinogen [12-15].

Such biomarkers are indicated in the measurement of inflammation, they are elevated when in the presence of metabolic changes and are associated with MetS in the presence or absence of obesity [16]. According to Cruz et al. [17], the association between the concentration of inflammatory markers and the individual components of the metabolic syndrome indicate that inflammation, when there is no recent or ongoing disease, mediated by an inflammatory process, is an event that may precede the development of metabolic disorders in teenagers.

Therefore, the objective of this review was to verify the association of inflammatory biomarkers with the components of metabolic syndrome in adolescents.

**METHODOLOGY**

The systematic review was conducted according to the recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* (PRISMA) Guideline [18], and based on the guiding question “How do inflammatory biomarkers relate to the components of metabolic syndrome in adolescents?”. The research and selection of articles were carried out in January 2021 in the electronic databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), *Publisher Medline* (PUBMED) and *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).



The search for articles was based on the combinations of the descriptors in the English language, namely: [“*Metabolic Syndrome*” AND “*Inflammation*” AND “*Adolescents*” AND “*Body Composition*” OR “*Nutritional Status*” AND “*Cytokines*” OR “*C-reactive Protein*” OR “*Leptin*” OR “*Interleukin*” OR “*Tumor Necrosis Factor-alpha*”], also [“*Metabolic Syndrome*” AND “*Adolescents*” AND “*Obesity*” AND “*Insulin Resistance*” AND “*Cytokines*”], and finally [“*Metabolic Syndrome*” AND “*Inflammation*” AND “*Body Composition*” AND “*Cytokines*”]. The age filter was used for the PUBMED search, in order to obtain only studies conducted with the adolescent population.

As inclusion criteria, original articles conducted with adolescents were considered. There was no distinction of language and, in order to preserve relevant information, the time of publication of the studies was not considered. Review articles, experimental studies, guidelines, theses, dissertations and abstracts were excluded.

The steps for the search are presented in the translated flowchart (Figure 1) proposed by PRISMA recommendations [18]. Two reviewers made the searches independently, following the proposed steps: research of articles carried out in the same databases cited, with conference of the total number of articles found; exclusion of duplicate articles; reading of the title for initial selection; subsequent selection for reading the abstracts and finally, complete analysis in order to verify which studies met the proposed objective. The included and excluded studies were determined in a consensual manner among the reviewers.

Reverse search was performed, which consists in the analysis of the references of the selected articles to identify studies that by chance did not appear in the databases, which also went through the steps of analysis and inclusion/exclusion already mentioned.

The data of the selected studies were organized in a spreadsheet in *Microsoft Excel* so that they could be explored in the construction of this review. From this, a table was prepared with the presentation of the main points of these studies, namely: author, year of publication, title, sample size, objectives, main results and conclusions. The outcome studied was the association of inflammatory biomarkers with metabolic syndrome.

The risk of bias of the selected articles was evaluated, using the tool recommended by The Joanna Briggs Institute (TJB). The evaluation was done independently, by two researchers, with the help of the checklist for cross-sectional analytical studies, which contains eight questions that can be answered as "yes", "no", "unclear" or "not applicable". “Yes” answers indicate a low risk of bias, and for “no” answers a high risk of bias is expected.

This study was submitted to the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) and registered under the number CRD42020198911.

## RESULTS

The research identified 623 articles in the three databases used, which were selected following the proposed protocol, resulting in 09 articles. The reverse search allowed to include 04 articles, totaling 13 articles in this review (Figure 1).

The selected articles (Table 1) were published between 2003 and 2019, and presented a minimum sample size of 72 adolescents [19] and maximum of 524 [17], considering adolescents aged 10 to 19 years old. Four studies used the NCEP III criteria for the definition of metabolic syndrome [14, 19-21], and the definition of the IDF [22] was used in four studies [23-26].

Cruz *et al.* [17] considered four categories of components for the diagnosis of MetS: body composition, evaluated by BMI and waist circumference, according to WHO [27]; blood pressure, according to the 6th Brazilian Guideline on Hypertension [28]; glucose metabolism, evaluated by fasting glucose, fasting insulin and HOMA-IR; and lipid metabolism, evaluated by total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides. The authors did not specify which definitions were used to evaluate glucose and lipids. Gilardini *et al.* [29] used the definition of WHO [30] in an adapted way to diagnose MetS, disregarding microalbuminuria, evaluating HDL and triglyceride separately and replacing the evaluation of the waist hip/ratio with the waist circumference. Nishina *et al.* [31], Garanty-Bogack *et al.* [32] and Fujita *et al.* [33] did not specify which definition they used.

Studies showed that all biomarkers evaluated were significantly altered in adolescents with obesity, however, Carvalho *et al.* [19] observed that the biomarkers TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 were altered even in eutrophic adolescents, but who had excess body fat.

The markers most evaluated by the authors were CRP in seven studies and leptin in five. The study by Cardoso-Saldana *et al.* [21] presented the highest number of altered components (BMI, waist circumference, body fat percentage, LDL, HDL, triglycerides, total cholesterol and insulin) associated with a single marker, CRP. The analysis of the 13 studies showed that the inflammatory biomarkers leptin, CRP, IL-6, IL-10, IL-18, fibrinogen, TNF- $\alpha$  and adiponectin correlate with the components of MetS (obesity, dyslipidemia, insulin resistance and arterial hypertension) and may increase the risk of developing the syndrome in adolescents.

Considering that the different types of inflammation (allergic, autoimmune, microbial, metabolic, physical, and constitutive)<sup>34</sup> can lead to an increase in inflammatory biomarkers, and that the metabolic inflammation underlying MetS can be combined with some type of inflammation, we pay attention to analyze the presence of different types of inflammation in

each of the studies included in this review. No patients with recent or ongoing diseases mediated by any type of inflammation were recorded in any of these studies, which allows us to associate high levels of inflammatory biomarkers with MetS.

The selected articles showed 80.7% of the responses as "yes" (Figura 2) in the critical evaluation recommended by the Joanna Briggs Institute (TJB), as shown in Table 2, which indicates low risk of bias, according to Yao et al. [35].

## **DISCUSSION**

Metabolic Syndrome (MetS) is a condition characterized by the grouping of anthropometric, physiological and biochemical changes that raise the risk of cardiovascular diseases being developed [36]. Although the prevalence of this condition varies among children and adolescents from several studies due to the use of different diagnostic criteria, it has been high in this public [37].

There is no consensus on the definition of MetS, which has been a challenge for clinical practice and for the creation of health policies. Some organizations have formulated new diagnostic criteria to be applied in practice, and other studies seek to adapt the proposals defined for adults, considering specific cut-off points for adolescents. In this sense, the criterion proposed by NCEP-ATPIII [38] has been the most used for this population, because it is easy to apply in clinical practice, important in adolescent health care [39, 40]. In the studies analyzed, the most used diagnostic criteria were those proposed by NCEP-ATPIII [38] and IDF [22], despite some authors [17, 29] use adaptations of the criteria.

The analyses performed by the studies showed the association of inflammatory markers with obesity, diabetes, dyslipidemia and arterial hypertension, which are considered components of the metabolic syndrome.

The pathogenesis of MetS involves complex events, but two factors are essential for the genesis of this disorder: central obesity and insulin resistance, which are the major metabolic disorders in childhood and adolescence. Other factors such as dyslipidemia, hypertension, pro-inflammatory and pro-thrombotic status, physical inactivity, inadequate diet, genetic predisposition and hormonal changes are also considered important in the development of MetS [41,42].

Obesity is one of the main factors involved in the development of MetS, having seen its prevalence in this population [40,43]. It is related to several components of MetS because it promotes chronic inflammation that triggers metabolic changes such as insulin resistance (IR),

dyslipidemia, hypertension and diabetes. The distribution of body fat also has a great influence on metabolic changes, so that visceral obesity further increases the risk of MetS [44,45].

Visceral obesity is related to metabolic problems as follows: increased hypersensitivity of adipose tissue to glucocorticoids, increasing the capacity for arterial vasoconstriction, causing arterial hypertension; increased plasma glucose levels, which induce hyperinsulinemia and in the long term causes IR and type 2 diabetes mellitus (DM2); increased secretion of angiotensin, which promotes a greater risk of hypertension; increased secretion of inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , which promote subclinical inflammation and lead to MetS and CVD; an increase in circulating TG and a reduction in HDL levels, which alters blood viscosity, favors platelet aggregation and increases cardiovascular risk [46].

In addition to obesity, another factor involved in the development of MetS is insulin resistance (IR), a metabolic alteration in which defective insulin action in peripheral tissues results in compensatory hyperinsulinemia, so that blood glucose is maintained at normal levels. When the capacity of pancreatic beta cells reach the maximum limit of insulin secretion, they fail and the body develops DM2, however, long before that, microvascular lesions already occur. IR is associated with the presence of body fat increasing cardiovascular risk, in addition, inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6 influence the metabolism of carbohydrates, reducing the phosphorylation of substrates-1 of the insulin receptor (IRS) and the synthesis and translocation of GLUT-4 to the cell membrane, causing impaired insulin signaling. The increase in free fatty acids in the tissue also promotes inhibition of the phosphorylation of the IRS, which triggers IR. Thus, IR has increased the risk of MetS, DM2 and CVD among adolescents, especially in those with excess weight [37, 47, 48].

Hypertension is also an important factor in the development of MetS, because, in addition to vasoconstriction, hyperinsulin, especially in obese individuals, increases the renal reabsorption of sodium to water, activates the sympathetic nervous system, reduces the activity of the enzyme Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, and elevates cellular calcium, thus promoting an increase in blood pressure [28, 49].

Another important factor is dyslipidemia, since changes in the lipid profile may already be present at this stage of life, characterized by increased levels of triglycerides, total and LDL cholesterol, and with low levels of HDL, which increases the risk of developing MetS in these individuals. It is important to consider that, on average, 40 to 50% of adolescents with dyslipidemia will have hyperlipidemia as adults, thus increasing the chances of developing DM2 and CVD [50-52].

It is important to consider that, although adipose tissue secretes inflammatory mediators causing inflammation to occur in the presence of obesity, MetS can be associated with inflammation independently of obesity. This is because the action of IR in the inflammatory process can occur in a similar way between obese and non-obese individuals, showing that inflammation and MetS are not restricted to excess weight [53-55].

Metabolic syndrome is accompanied by an inflammatory state that does not appear to result from tissue damage, nor does it present with infection or a sign of autoimmunity, and is called “low-grade” chronic inflammation [46]. This study showed the association of inflammatory markers (IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , leptin, CRP, adiponectin and fibrinogen) with the components of MetS. Interleukin IL-6 is a pleiotropic cytokine that acts in an immune, cellular and humoral way in the process of inflammation and tissue injury. It is a cytokine that has a cellular source, as it is produced and secreted by endothelial cells, smooth muscle cells, monocytes and macrophages. Adipocytes, especially from visceral adipose tissue, are the main secretors of IL-6. It is a central mediator of the acute-phase response, determines the plasma production of fibrinogen, serum amyloid protein A (SAA) and C-reactive protein, being, therefore, the main procoagulant cytokine. Furthermore, the combined action of IL-1B and TNF- $\alpha$  stimulates smooth muscle cells to produce IL-6, which significantly increases the expression of growth factors (from fibroblasts and platelet derivatives) associated with the progression of atherosclerosis [56,57].

In the context of MetS, it is involved in the processes of carbohydrate and lipid metabolism, leading to hyperinsulinemia by altering the expression of insulin receptors, and increased levels of fatty acids and glycerol, by inhibiting lipoprotein lipase and increasing lipolysis. In addition, it is strongly linked to the development of atherosclerosis, due to its negative correlation with HDL [57-59].

The plasma concentration of IL-6 is positively correlated with the increase in body mass, and insulin and catecholamines stimulate their secretion by adipocytes. This correlation also occurs with other cytokines and inflammatory mediators, so that one of its most discussed functions is the stimulation of CRP production, the main mediator of the inflammatory response, by hepatocytes [60, 61].

Mauras *et al.* [26] showed that adolescents with obesity presented high concentrations of IL-6, which was a reflection of a pro-inflammatory and pro-thrombotic state in pre and in puberty ( $p < 0.001$ ), even before MetS comorbidities set in. Garanty-Bogack *et al.* [32] also showed that IL-6 correlated with IR ( $p < 0.001$ ) in obese adolescents. Carvalho *et al.* [19] also showed that IL-6 presented a positive correlation with TNF- $\alpha$  ( $p < 0.05$ ), and with IL-10 ( $p < 0.01$ )

in eutrophic adolescents with excess body fat, and that among those with excess weight, this cytokine correlated positively with triglycerides ( $p < 0.05$ ). These studies show that IL-6 is an important inflammatory marker associated with the components of the metabolic syndrome (insulin resistance, obesity and hypertriglyceridemia).

Interleukin 18 is a pro-inflammatory cytokine of the interleukin-1 (IL-1) family, expressed by macrophages by induction of other cytokines, such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , which has pleiotropic function and relates the innate and acquired immune response. It has an important role in the development of atherosclerosis since it promotes chemotaxis of human T cells into the plaque, in addition to stimulating the expression of metalloproteinases that act making the atherosclerotic plaque more fragile, and therefore more vulnerable [62, 63].

Elevated levels of this cytokine have already been linked to obesity, type 2 diabetes, insulin resistance, atherosclerosis and metabolic syndrome. Its plasma concentration has been associated with individual MetS components and its levels increase progressively in parallel with the greater number of MetS components [63].

In the study of Gilardini *et al.* [29], obese adolescents with MetS also had a higher IL-18 value ( $p < 0.001$ ), however, this cytokine did not correlate with the increased risk of MetS (OR: 2.71;  $p = 0.123$ ). Carraro *et al.* [64] observed that it was not shown as a good biomarker of MetS components in healthy young people, having not been able to detect early changes in metabolic characteristics. According to the authors, these findings can be justified by the small sample of the study.

Despite this, many studies have already shown that IL-18 levels are increased in patients with MetS and tend to increase the more components of the syndrome are present. Some authors have shown that polymorphisms in the genes rs2115763 and rs1834481 are associated with high levels of this cytokine, so that only one polymorphism in these genes is sufficient to increase the level of IL-18, which lead to changes in insulin sensitivity and increase the risk of MetS, suggesting that this cytokine is involved in the pathogenesis of the syndrome [63, 65, 66].

TNF- $\alpha$  is a cytokine that, like IL-6, is also a mediator of the acute phase response, has cellular origin, and is produced by adipose tissue, with autocrine, paracrine and endocrine action, regulating the accumulation of fat in adipocytes by inhibiting lipase and stimulating lipolysis. It has an inverse correlation with glucose metabolism, and interferes with insulin signaling and expression of the GLUT-4 transporter, leading to hyperinsulinemia. Thus, TNF- $\alpha$  is associated with obesity and MetS because it is involved in lipid and glucose metabolism disorders [57, 67, 68].

The secretion of TNF- $\alpha$  is higher in obese individuals, so that its expression by adipocytes is presented as one of the causes of obesity linked to IR [69]. In the study by Carvalho *et al.* [19] there was no significant difference in the peripheral expression of this cytokine between groups of different nutritional states, since adolescents with normal weight but excess body fat had similar levels of TNF- $\alpha$ .

This cytokine acts in the inflammatory process as a mediator of the acute phase response, having an important role in the cascade and synthesis of other cytokines [57]. According to Carvalho *et al.* [19] TNF- $\alpha$  correlated positively with other cytokines: IL-6 ( $r=0.0463$ ,  $p<0.05$ ) and IL-10 ( $r=0.675$ ,  $p<0.01$ ) in obese adolescents and in those eutrophic but with excess body fat. Positive correlation between TNF- $\alpha$  and MetS components is also reported, which can predict, for example, the risk of cardiovascular diseases and be shown as a marker for myocardial infarction [68]. Elevated levels of this cytokine are thus related to metabolic abnormalities, being characteristic in adolescents with obesity.

IL-10 is a pleiotropic cytokine produced by macrophages, monocytes and T and B lymphocytes, which has an anti-inflammatory function acting on the regulation of the immune system by inhibiting in a potent and continuous way the production of pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-12, TNF- $\beta$  and INF- $\gamma$ , through negative feedback. Its anti-inflammatory and antithrombotic property shows its important role in the development of cardiovascular diseases. In addition, it is responsible for inhibiting the activity of T cells and macrophages, and protecting against atherogenesis [70,71].

IL-10 has been related to MetS for its regulatory effect on the immune system. In the study by Carvalho *et al.* [19], IL-10 levels did not show significant differences among adolescents of different nutritional states, but in the group of eutrophic adolescents with excess body fat, IL-10 was correlated with TNF- $\alpha$ , IL-6 and glucose, suggesting risk of development of metabolic diseases, regardless of obesity.

Leptin is a hormone produced by adipose tissue considered one of the most important adipocytocines that has neuroendocrine function and that signals the reduction of food intake, because in the long term it induces satiety, besides also increasing energy expenditure. It acts on muscle, non-adipose tissue and liver by peripheral actions, promoting fatty acid oxidation, preventing lipotoxicity, and inhibiting triglyceride accumulation, respectively [71].

It acts in the pathophysiology of obesity, contributes to IR, modulates vascular function and stimulates vasoconstriction, processes that have strong influences on the development of MetS. It is high in obese adults and children, being associated with the degree of adiposity, promoting resistance to leptin [72-74].

Nishina *et al.* [31] showed that hyperleptinemia is significantly and positively correlated with hyperinsulinemia and elevated blood pressure in obese adolescents, regardless of family history. Similarly, Fujita *et al.* [33] showed that leptin showed a strong correlation with all body fat parameters and that it mediates the relationship between body adiposity and elevated blood pressure in adolescents of both sexes.

According to Leyva *et al.* [75], there is a strong relationship between leptin, IR, hyperinsulinemia and other components of MetS, so changes in plasma concentration of leptin can be considered as additional components of MetS and high cardiovascular risk. In the study of Madeira *et al.* [23], leptin level above 13.4 ng/dL was significantly associated with MetS, being a useful biomarker in metabolic and cardiovascular risk.

Gonzaga *et al.* [20] also evaluated leptin in obese adolescents and found that in females there is a higher number of significant correlations between leptin and cardiometabolic risk factors. In the regression analysis, leptin showed negative correlation with HDL and positive with TG, insulin, HOMA-IR, BMI, WC, as well as with SBP, so the authors consider leptin as a useful marker of MetS and IR in obese adolescents. González *et al.* [14] also showed that leptin showed significant correlation with MetS, concluding that leptin can be used as a biomarker in the prediction of MetS in adolescents.

Another adipocytocin also synthesized by adipose tissue is adiponectin, which has an anti-inflammatory role in tissues, promoting reduction of IR, fibrosis in the liver and, consequently, inflammation [76]. In addition to having influence on the mechanisms of hunger and energy expenditure, adiponectin regulates carbohydrate and lipid metabolism. Adiponectinemia has an inverse relationship with IR, obesity, cardiovascular diseases, and MetS [77-79], so that it has been considered as an additional indirect biomarker for the diagnosis of MetS [80].

According to Mohan *et al.* [81], reduced levels of adiponectin are associated with MetS and the components of MetS, especially with diabetes, IR and dyslipidemia. Gilardini *et al.* [29] also found that adiponectin in adolescents correlated with obesity, HOMA, TG and HDL, concluding that among other markers evaluated (IL-18, fibrinogen and CRP), adiponectin was shown to be the best indicator of MetS in adolescents. Similarly, the study by González *et al.* [14] showed that adiponectin correlated significantly with MetS in adolescents, showing that such cytokine can be used as a biomarker in the prediction of MetS in adolescents.

CRP is one of the most used inflammatory markers in clinical practice, which has high sensitivity, stability and accuracy. It is an acute phase protein synthesized mainly by hepatocytes, but it is also produced by other tissues, such as adipose, renal, vascular and arterial,



as well as macrophages. It has a role in the activation of the complement system and in the recruitment of phagocytic cells, besides being regulated by cytokines IL-6, IL-1, and TNF- $\alpha$  [82, 83].

In the presence of acute inflammation, CRP levels increase significantly, and in chronic processes the increase is discrete, but similarly significant [84] being associated with IR, MetS and the components of the syndrome. In the study of Garanty-Bogack *et al.* [32], CRP showed a significant positive correlation with HbA1c and IR in obese adolescents, because, according to the authors, inflammation is underlying IR.

According to Mauras *et al.* [26], adolescents with obesity have significantly higher values of CRP, compared to eutrophic adolescents, in addition, CRP showed positive correlation with measures of body and visceral adiposity. According to the authors, the increase in concentrations of this marker reflects a pro-inflammatory and prothrombotic state in adolescents, even before MetS comorbidities were present. In the study of Litwin *et al.* [25] the CRP level was significantly higher among adolescents with hypertension and in adolescents with MetS, and significantly correlated with the number of MetS criteria.

Cardoso-Saldaña *et al.* [21] also showed that the levels of this marker were higher in adolescents who presented some component of MetS, especially when having three or four components. Still, Cruz *et al.* [17] found significant correlation with BMI, fasting glucose and HDL, showing that the Association found between individual components of MetS and CRP concentrations suggests that inflammation may be an early event in the development of metabolic disorders in adolescents.

Similarly, in the study by Can *et al.* [24], CRP levels were significantly higher in the group of adolescents with MetS. For the authors this increase may be a result of the inflammatory state of MetS, and may be a prominent indicator in the diagnosis of MetS in adolescents, who are generally neglected in terms of inevitable future complications.

Fibrinogen is a glycoprotein synthesized primarily by the liver that acts as a coagulation factor and as an acute phase reagent. It has an important role in the formation and growth of atheroma plaques, as well as in thrombus formation because it is involved in platelet aggregation and endothelial cell injury. Mediated by IL-6, its synthesis is significantly increased during inflammation [85, 86].

By increasing endothelial cells and proliferation of vascular smooth muscles, fibrinogen causes atherosclerosis, and by increasing fibrin, platelet aggregation and higher plasma viscosity, it promotes arterial and venous thrombosis. High levels of fibrinogen in association

with risk factors such as dyslipidemia, IR, sedentary lifestyle, arterial hypertension and smoking increase the risk of thrombus formation [87, 88].

According to Garanty-Bogack *et al.* [32], fibrinogen was significantly correlated with HbA1c and HOMA-IR in obese adolescents. In the study of Mauras *et al.* [26] fibrinogen was positively correlated with the measures of body and visceral adiposity also in a sample of adolescents, and in those with obesity fibrinogen presented significantly higher levels, indicating a pro-inflammatory and pro-thrombotic state even before the MetS comorbidities were present. These findings indicate that fibrinogen may be a marker of MetS.

The analyzed markers act in a distinct and complex way in the metabolic pathway, so that more studies are needed to better understand the behavior of these in front of MetS. This study presented limitations such as the transversal nature of the studies, which does not allow to verify causal relationships and does not consider changes in the concentration of markers by numerous factors over time, which implies the need for longitudinal studies. Also, the absence of a specific cutoff point for inflammatory markers in this population.

As strengths, it is believed that this is the first study to present a review on the topic specifically for adolescents. The PRISMA Guideline was strictly followed to conduct this study and the TJB evaluation tool confirmed the low risk of bias of the studies selected to compose the review.

## **CONCLUSION**

The analyzed studies showed that the inflammatory biomarkers IL-6, IL-10, IL-18, leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$ , CRP and fibrinogen are associated with the components of MetS and are useful in predicting MetS in adolescents with or without excess weight. The results of this review are of clinical relevance, since the evaluation of inflammatory biomarkers in the presence of metabolic alterations can help to identify the risk factors that lead to the progression of MetS in adolescents.

## **Acknowledgments**

The authors thank the CAPES Foundation, Brazil (CAPES) and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil).

**Authors' contributions:**

ARFR and NSM participated in the research, selection, evaluation process of the included articles, wrote the paper, analysed data, and were ultimately responsible for the content. SCCF and SEP participated in the critical review of the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

**REFERENCES**

1. Loureiro, Carolina, Godoy, Andrea, Martínez, Alejandro, et al. 2015. Metabolic syndrome and its components are strongly associated with an inflammatory state and insulin resistance in the pediatric population. *Nutr. Hosp* 31(4): 1513-1518.
2. Al-Hamad, Dania, and Raman, Vandana. 2017. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr* 6 (4): 397-407.
3. Farias, Camila Ribeiro Lima, Medeiros, Carla Campos Muniz, Souza, Diogo Rodrigues, et al. 2018. Persistent metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease in children and adolescents. *Rev Bras Enferm* 71 (3): 1013-1021.
- 4 Spunar, Jorge, Aguilar-Farías, Nicolas, Navarro, Juan, et al. 2018. Alta prevalencia de trastornos nutricionales por exceso, Resistencia insulínica y síndrome metabólico em escolares de la comuna de Carahue, Región de la Araucanía. *Rev Med Chile* 146 (9): 978-986.
5. Wang, Linda, Gurka, Matthew, and Deboer, Mark. 2018. Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. *Minerva Pediatr* 70 (5): 467-475.
6. Gaston, Symielle, Tulve, Nicolle, Ferguson, Tekeda. 2019. Abdominal obesity, metabolic dysfunction, & metabolic syndrome in U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2016. *Ann Epidemiol* 30: 30-36.
7. Carvalho, Maria Helena, Colaço, André Luiz, and Fortes, Zuleica Bruno. 2006. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *AE&M* 50 (2).

8. Shoelson, Steven, Lee, Jongsoo, and Goldfine, Allison. 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 116 (7): 1793-801.
9. Tateya, Sanshiro, Kim, Francis, Tamori, Yoshikazu. 2013. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinology* 4 (93): 1-14.
10. Makki, Kassem, Froguel, Philippe, and Wolowczuk, Isabelle. 2013. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013 (139239).
11. Nishimoto, Sachiko, Fukuda, Daiju, Higashikuni, Yasutomi, et al. 2016. Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Science Advances* 2(3): 7-19.
12. Koh, Kwang Won, Han, Seung Hwan, and Quon, Michael. 2005 Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J. Am. Coll. Cardiol* 46 (11): 1978-1985.
13. Dallmeier, Dhayana, Larson, Martin, Vasan, Ramachandran, et al. 2012. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *D&MS* 28 (4).
14. González, M, Bibiloni M del Mar, Pons A, et al. 2012. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Nutr* 66: 1141-1145.
15. Teixeira, Bruno Costa, Lopes, André Luiz, Macedo, Rodrigo Cauduro, et al. 2014. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras* 13 (2): 108-115.
16. Volp, Ana Carolina Pinheiro, Alfenas, Rita de Cássia, Costa, Neuza Maria Brunoro, et al. 2008. Ability of inflammatory biomarkers to predict metabolic syndrome. *AE&M* 52 (3): 537-549.

17. Cruz, Larissa Leandro, Cardoso, Luciane Daniele, Pala, Daniela, et al. 2013. Metabolic syndrome componentes can predict C reactive protein concentration in adolescents. *Nutr. Hosp* 28 (5): 1580-1586.
18. Moher, David, Liberati, Alessandro, Tetzlaff, Jennifer, and Altman, Douglas. 2009. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLos Med* 6 (7). Available from: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).
19. Carvalho, Gisele Queiroz, Pereira, Patricia Feliciano, Serrano, Hiara Miguel Stancioli, et al. 2010. Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Appl. Physiol. Nutr. Metab* 35: 464-470.
20. Gonzaga, Nathalia, Medeiros, Carla, Carvalho, Danielle, et al. 2014. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *J Pediatr Child Health* 50: 707-712.
21. Cardoso-Saldaña G, Juárez-Rojas JG, Zamora-González J, et al. 2007. C-reactive protein levels and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in mexican adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab* 20: 797-805.
22. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2007, 24p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.
23. Madeira, Isabel, Bordallo, Maria Alice, Rodrigues, Nádia Cristina, et al. 2017. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch Endocrinol Metab* 61 (1): 7-13.
24. Can, Ummugulsum, Buyukinan, Muammer, Guzelant, Asuman, et al. 2016. Investigation of the inflammatory biomarkers of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 136: 1-5.
25. Litwin, Mięczyślaw, Michałkiewicz, Jacek, Niemirska, Anna, et al. 2010. Inflammatory activation in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 15 (2): 1711-1718.

26. Murras, Nelly, Delgiorno, Charles, Kollman Craig, et al. 2010. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (3): 1-60-1068.
27. World Health Organization. Measuring obesity – classification and description of anthropometric data. Report on a WHO consultation on the epidemiology of obesity. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1987.
28. Brazilian Society of Cardiology / Brazilian Society of Hypertension / Brazilian Society of Nephrology. 2010. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 95 (1 supl.1): 1-51.
29. Gilardini, Luisa, McTernan, Philip, Girola, Andrea, et al. 2006. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 189: 401-407.
30. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva, World Health Organization.
31. Nishina, Masahiro, Kikuchi, Toru, Yamazaki, Hisashi, et al. 2003. Insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res* 26 (4): 281-288.
32. Garanty-Bogacka, Barbara, Syrenicz, Malgozarta, Syrenicz, Anelli, et al. 2005. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 26 (5): 473-479.
33. Fujita, Yuki, Kouda, Katsuyada, Ohara, Kumiko, et al. 2019. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure. *Medicine* 98 (12): 1-5.
34. Hawiger, Jacek, Zienkiewicz, Josef. 2019. Decoding inflammation, its causes, genomic responses, and emerging countermeasures. *Seand J Immunol* 90: e12812.

35. Yao, Yingshui, Zhu, Lijun, He, Lianping, et al. 2015. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med* 8 (9): 14977–84.
36. Nelson, Rachel, and Bremer, Andrew. 2010. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* 8 (1): 1-14.
37. Damiani, Durval, Kuba, Valesca Mansur Kuba, Cominato, Louise, et al. 2011. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab* 55 (8): 576-582.
38. NCEP. 2001. Executive summary of the third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-97.
39. Faria, Eliane Rodrigues. 2013. Comparison of different components for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescence. 218 p. Thesis (Doctorate in Nutrition Science). Universidade Federal de Viçosa; Viçosa.
40. Kuschnir, Maria Cristina, Bloch, Katia Vergetti, Szklo, Moyses, et al. 2016. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev. Saúde Pública* 50 (1).
41. Jessup, An, Harrell, Joanne. 2005. The metabolic syndrome: look for it in children and adolescents, too! *Clin Diabetes* 23 (1): 26-32.
42. Grundy, Scott, Brewer, Bryan, Cleeman, James, et al. 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109 (3): 433-438.
43. Castro, João, Nunes, Heloyse, Silva, Diego. 2016. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: association between sociodemographic factors and lifestyle. *Revista Paulista de Pediatria* 34 (3): 343-351.

44. Chen, Fangfang, Wang, Youfa, Shan, Xiaoyi, et al. 2012. Association between childhood and metabolic syndrome: evidence from a large sample of chinese children na adolescents. *Plos One* 7 (10).
45. ABESO. Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome. 2016. *Brazilian guidelines on obesity* 4th ed. São Paulo,188p.
46. Monteiro, Rosário, Azevedo, Isabel. 2010. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation* 10 (289645): 1-10.
47. Brazilian Diabetes Society. Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes 2019-2020. *Brazilian Society of Diabetes* 2019: 491p.
48. Chavez, Jose, Summers, Scott. 2012. A ceramide-centric view of insulin resistance. *Cell Metab* 15 (5): 595-594.
49. Mendizábal, Yolanda, Llorens Silvia, Nava, Eduardo. 2013. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *International Journal of Hypertension* 2013 (230868); 1-15.
50. Hamati, Masumeh, Tohidi, Maryam, Mohebi, Reza, et al. 2012. Adolescent lipoprotein classification according to National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) vs. National Cholesterol Education Program (NCEP) for predicting abnormal lipid levels in adulthood in a Middle East population. *Lipids Health Dis* 11 (107).
51. Zhu, Yanna, Shao, Zixian, Jin, Jing et al. 2016. Body mass indez is better tah other anthropometric indices for indentifying dyslipidemia in chinese children with obesity. *Plos One* 11 (3).
52. Brazilian Cardiology Society. 2016. VII Brazilian Guidelines on Hypertension. *Brazilian Archives of Cardiology* 107 (3).



53. Kang, Shinae, Kyung, Chanhee, Park, Jong, et al. 2014. Subclinical vascular inflammation in subjects with normal weight obesity and its association with body fat: an  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT study. *Cardiovascular Diabetology* 13 (70).
54. Kim, Sohee, Kyung, Chanhee, Park, Jong, et al. 2015. Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology* 14 (58).
55. Yoo, Hye Jin, Kim, Sungeun, Young, Soon, et al. 2015. Vascular inflammation in metabolically abnormal but normal-weight and metabolically healthy obese individuals analyzed with  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *The American Journal of Cardiology* 115 (4): 523-528.
56. Kang, Sujin, Tanaka, Toshio, Narazaki, Masashi, Kishimoto, Tadamitsu. 2019. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity* 50(4): 1007-1023.
57. Francisco, Gemma, Hernández, Cristina, and Simó, Rafael. 2006. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta* 369 (1): 1-16.
58. Rexrode, Kathryn, Pradhan, Aruna, Manson, Joann, et al. 2003. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol* 13 (10): 674-682.
59. Haddy, Nadia, Sass Catherine, Droesch, Suzanne, et al. 2003. IL-6, TNF- $\alpha$  and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis* 170 (2): 277-283.
60. Moreira, PF, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al. 2013. Postprandial interleukin-6 response in elderly with abdominal obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Health Aging* 17 (3): 206-210.
61. Bastard, Jean-Philippe, Maachi, Mustapha, Lagathu, Claire, et al. 2006. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 17 (1): 4-12.

62. Cruz, Dávalos de la, Flores Cháves, Hernández Cuervo, et al. 2015. Interleucina-18 em síndrome metabólico. *El Residente* 10 (3): 118-124.
63. Hung, Joseph, McQuillan, Brendan, Chapman, Caroline, et al. 2005. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (6): 1268-1273.
64. Carraro, Julia Cristina Cardoso, Hermsdorff, Helen Hermana Miranda, Puchau, Blanca, et al. 2015. Interleukin-6 is a better metabolic biomarker than interleukin-18 in young healthy adults. *J Physiol Biochem* 71 (3): 527-535.
65. He M, Cornelis MC, Kraft P, et al. 2010. Genome-wide association study identifies variants at the IL 18-BCO2 locus associated with interleukin-18 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30 (4): 885-890.
66. Smart, Melissa, Dedoussis, George, Yiannakouris, Nikos, et al. 2011. Genetic variation within IL18 is associated with insulin levels, insulin resistance and postprandial measures. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 (7): 476-484.
67. Ruan, Hong, and Lodish, Harvey. 2003. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine Growth Factor Rev* 14 (5): 447-455.
68. Moon, Yoo-Sun, Kim, Do-Hoon, and Song, Dong-Keun. 2004. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism.* 53 (7): 863-867.
69. Winkler, Gábor, Kiss, Sándor, Keszthelyi, László, et al. 2003. Expression of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol* 149 (2): 129-135.
70. Choi, KM, Ryu OH, Lee KW, et al. 2007. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 75 (2): 235-240.

71. Gimeno, Ruth, Klamann, Lori. 2005. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 5 (2): 122-128.
72. Kalra, Satya. 2001. Circumventing leptin resistance for weight control. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (8): 4279-81.
73. Fleisch, Abby, Agarwal, Neha, Roberts, Mary, et al. 2007. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (1): 948-954.
74. Konstantinides, Stavros, Schäfer, Katrin, Neels, Jaap, et al. 2004. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (11): 2196-201.
75. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, et al. 1998. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 18 (6): 928-933.
76. Shehzad, Adeeb, Iqbal, Waqas, Shehzad, Omer, Lee, Young Sup. 2012. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 11 (1): 8-20.
77. Kadowaki, Takashi, Yamauchi, Toshimasa, Kubota, Naoto, et al. 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116 (7): 1784-92.
78. Ouchi, Noriyuki, Kihara, Shinji, Funahashi, Tohru, Matsuzawa, Yuji, Walsh, Kenneth. 2003. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 14 (6): 561-566.
79. Bahia, Luciana, Aguiar, Luiz Guilherme, Villela, Nivaldo, et al. 2006. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 61 (5): 433-440.
80. Abdullah, Abdul Ridha, Hasan, Haydar, Raingar, Veena. 2009. Analysis of the relationship of leptina, high-sensitivity c-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid

to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. *Metab Syndr Relat Disord.* 7 (1): 17-22.

81. Mohan, Viswanathan, Deepa, Raj, Pradeepa, Rajendra, et al. 2005. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism* 54 (4): 476-481.

82. Abdellaoui A, Al-Khaffa Haytham. 2007. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34: 18-22.

83. Roubín, Sergio Raposeiras, Pardal, Cristina Barreiro, Roubín-Caminã, Filome, et al. 2013. High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome regardless of GRACE risk score, but not after ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev. Port. Cardiol* 32 (2): 117-22.

84. Choi, Sung Hee, Hong, Eun Shil, and Lim, Soo. 2013. Clinical Implications of Adipocytokines and Newly Emerging Metabolic Factors with Relation to Insulin Resistance and Cardiovascular Health. *Front. Endocrinol* 4: 1-7.

85. Herrick, Sarah, Blan-Brude, Olivier, Gray, Andrew, and Laurent, Geoffrey. 1999. Molecules in focus: Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol* 31 (7): 741-746.

86. Tousoulis, Dimitris, Papageorgiou, Nikolas, Androulakis, Emmanuel, Briasoulis, Alexandros, Antoniadis, Charambos, and Stefanadis, Christodoulos. 2011. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev* 25 (6): 239-245.

87. Darvall, Katy, Sam, Rachel Clare, Silverman, Stanley, et al. 2007. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 223-33.

88. Reinhart, Walter. 2003. Fibrinogen—marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 8 (3): 211-216.

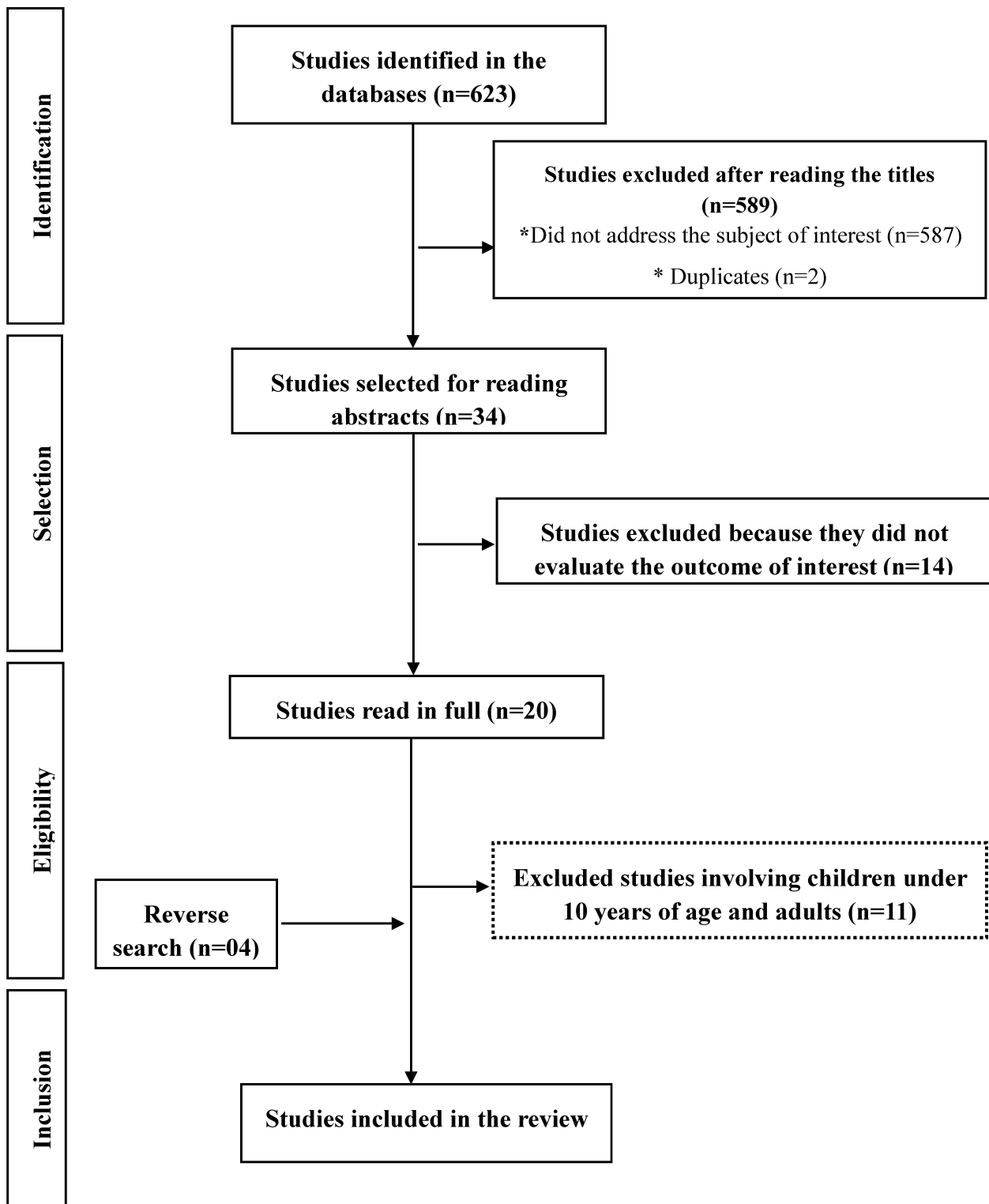


Figure 1 – Flowchart of identification and selection of the articles included in the systematic review.

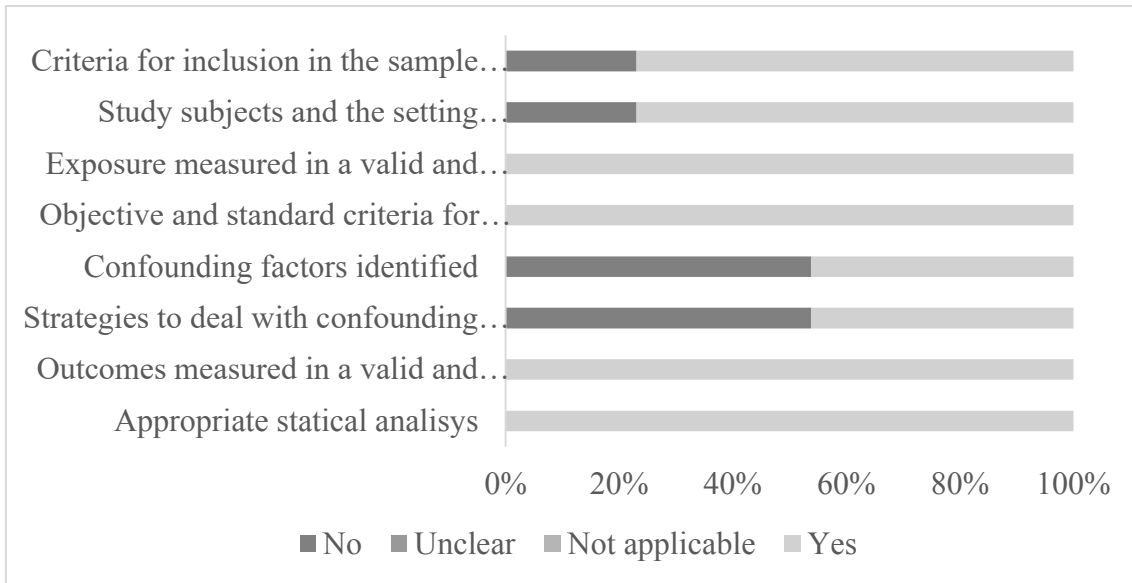


Figure 2 – Risk of bias of each item assessed and summary presented as percentages across all studies included in the systematic review.

Table 1 – Summary of the main results of the articles selected for the systematic review.

Author/ Year/ Location	Sample / Average Age (years old)	Objectives	Analyzed Markers	Main Results
Fujita et al. <sup>33</sup> Japan	400 adolescents (197 boys)  11.2 ± 0.3	Investigate the relationships between body fat and serum leptin levels and between serum leptin and AP levels using DXA in healthy school-age children.	Leptin	Leptin strongly correlated with all body fat parameters in both sexes: Fat mass (M – r=0.86, p<0.01/ F – r=0.86, p<0.01).  Fat Mass Index (M – r=0.87, p<0.01/ F – r=0.87, p<0.01); Body Fat Percentage (M – r=0.81, p<0.01/ F – r=0.78, p<0.01).  Leptin mediated the association between body fat percentage and systolic blood pressure in both sexes (M – 129.4%; p<0.01 / F – 83.9%; p<0.01).
Madeira et al. <sup>23</sup> Brazil	275 adolescents (160 boys)  -	To check, based on a sample of prepubescent children, which serum leptin value is most suitable for identifying the metabolic syndrome.	Leptin	MetS (33), TG (102.96±55.35 mg/dL), HOMA-IR (2.15±1.83) and leptin (18.6±14.47 ng/mL) were significantly (p<0.0000) higher in the group of obese children.  The most appropriate leptin cutoff point was 13.4 ng/dL (sensitivity 67.6%; specificity 68.9%; accuracy 72.1%).  In the multiple logistics model for predicting MetS, adjusted for sex and age, a leptin level above 13.4 ng/dL was significantly associated with MetS (p = 0.002).  For each 1 ng/dL increase in leptin levels, the chances of MetS increase by 3% (p=0.002; OR: 1.03; CI95% 1.01-1.05).
Can et al. <sup>24</sup> Turkey	86 adolescents (38 boys)  43 with MetS  14.70±1.15 (MetS) 15.10±1.12 (Control)	Investigate serum levels of C-reactive protein in a population of adolescents with MetS.	CRP	WC, weight, SBP, DBP, BMI percentile, HOMA-IR, TG, CT were significantly higher in adolescents with MetS (p<0.001).  BMI (p<0.05) and LDL (p<0.01) were significantly higher in the MetS group.  HDL levels were lower in MetS (p<0.001). CRP levels were significantly higher in the MetS group (4.69±5.54 mg/L vs. 0.58±0.78 mg/L; p<0.001).  AUC: 0.919 (cutoff point=1.02 mg/L, sensitivity=85% and specificity=91%).

Table 1 - Continuation.

Author/ Year/ Location	Sample	Objectives	Analyzed Markers	Main Results
Gonzaga et al. <sup>20</sup> Brazil	200 obese children and adolescents (being 127 adolescents, 43 boys)  13.7±2.3 (girls) 2.7±1.9 (boys)	Check the association between leptin and cardiometabolic risk factors.	Leptin	The leptin levels were higher in the groups: girls, adolescents, WC and high SBP (p<0.005).  Leptin levels were significantly higher in high TG (22.7±10.1; p<0.005), in the presence of MetS (25.2±12.4; p<0.005), in high insulin (30.7±12; p<0.001) and high IR (28.7±11.3; p<0.001).  In the regression analysis, leptin showed significant negative correlation with HDL ( $\beta = -0.16$ ; p<0.005) and positive correlation with TG ( $\beta = 1.78$ ), insulin ( $\beta = 0.32$ ), HOMA-IR ( $\beta = 0.07$ ), BMI ( $\beta = 0.21$ ), WC ( $\beta = 0.49$ ), all with p<0.001, and SBP ( $\beta = 0.22$ , p<0.005).
Cruz et al. <sup>17</sup> Brazil	524 adolescents (247 boys)  13±1.29	To evaluate the associations between MetS components and CRP concentrations in Brazilian adolescents.	CRP	Adolescents with higher BMI (p = 0.001) and also BF percentage (p = 0.0026) had significantly higher CRP concentrations (1.43 mg/dL and 1.37 mg/dL) than those with normal BMI and BF percentage.  CRP concentrations were positive and significantly correlated with BMI (r=0.17; p=0.0001), WC (r=0.015; p=0.0005), HDL-c (r=0.13; p=0.003), FI (r=0.12; p=0.003) and SBP (r=0.11; p=0.01).  A negative and significant correlation was observed between the concentrations of CRP and FG (p = 0.05), total cholesterol (p = 0.05) and LDL (p = 0.0007).  A multiple linear regression analysis was performed to evaluate the predictability of CRP concentrations by MetS components. The best model explained 7% of the variation in CRP concentrations.
González et al. <sup>14</sup> Spain	362 adolescents (143 boys)  14.8±1.4	Evaluate the levels of inflammatory markers and their association with MetS in adolescents.	Adiponectin Leptin	Adiponectin levels decreased and leptin levels increased, according to BMI (p<0.001 and p<0.001) and the presence of MetS (p<0.05 and p<0.01), in girls and boys.  Adiponectin (OR:0.88; CI95% 0.79-0.98; p=0.023) and leptin (OR: 1.03; CI95% 1.01-1.06; p=0.014) were significantly correlated with MetS.



Table 1 - Continuation.

Author/ Year/ Location	Sample / Average Age (years old)	Objectives	Analyzed markers	Main results
Litwin et al. <sup>25</sup> Poland	74 adolescents (49 boys)  30 Control and 44 with Hypertension.  Control: 12.7±3.3 Hypertension: 13.7± 2.7	Evaluate the profile of inflammatory mediators in children and adolescents with and without hypertension.	CRP Adiponectin	Hypertensive group presented, in relation to the control: Significantly higher BMI (25.5±4.9; p=0.03).  Significantly higher CRP level (1.2±1.1; p<0.0001).  Lower serum adiponectin concentration (6.5±1.5 pg/ml)  Children with metabolic syndrome (n=9) had higher CRP (1.9±1.6 mg/L) compared to children without MetS (n=35) (p=0.007).  CRP levels significantly correlated with the number of MetS criteria (p=0.0001; r=0.479).
Mauras et al. <sup>26</sup> United States.	203 adolescents, being 115 obese (106 boys, being 59 obese)  Pre-pubertal: 9.6± 0.2 (obese and lean) Pubertal: 14.0±0.2 (obese) and 15.0±0.3 (lean)	Investigate whether markers of inflammation and prothrombosis are abnormal in obese children without established comorbidities of MetS during puberty, compared to lean and age-matched controls.	CRP Fibrinogen IL-6	CRP and fibrinogen showed significantly higher levels in the obese group, compared to lean controls, in pre and in puberty.  IL-6 presented significantly lower mean in the lean group, both in the pre-pubertal (0.4-1.0; p<0.001) and in the pubertal (0.5-1.4; p=0.01).  The CRP showed positive correlation with body and visceral adiposity measurements (r=0.76, p<0.0001 for BF percentage and r=0.73, p<0.0001 for WC).  Fibrinogen also showed this correlation (r=0.47, p<0.0001 for BF percentage and r=0.40, p<0.0001 for WC).
Carvalho et al. <sup>19</sup> Brazil	72 female adolescents  15 (14-17)	Evaluate the peripheral expression of inflammatory markers in adolescents with different nutritional States and their correlation with metabolic syndrome parameters.	TNF- $\alpha$ IL-6 IL-10	There was no significant difference in peripheral expression of inflammatory cytokines between groups of different nutritional status.  In the eutrophic group with high BF percentage, it was observed positive correlation between TNF- $\alpha$ and IL-6 (r=0.0463, p<0.05), TNF- $\alpha$ and IL-10 (r=0.675, p<0.01), IL-6 and IL-10 (r=0.584, p<0.01), and IL-6 and glycemia (r=0.503; p<0.05). In the overweight group, a positive correlation was found between IL-6 and triglycerides (r=0.463, p<0.05).

Table 1 - Continuation.

Author/ Year/ Location	Sample / Average Age (years old)	Objectives	Analyzed markers	Main results
Cardoso-Saldaña et al. <sup>21</sup> Mexico	325 adolescents (143 boys)  13.4±0.9	Investigate CRP levels in a pediatric population and evaluate their relationship with traditional coronary risk factors, and examine the association between CRP levels and metabolic syndrome components.	CRP	<p>Participants with some component of MetS had the highest prevalence of CRP, but the statistical difference was observed mainly for WC &gt; 90th percentile (OR: 4.1; CI95% 2.4-6.9), TG &gt; 110 mg/dl (OR: 2.0; CI95% 1.2-3.3), and HDL &lt; 40 (OR: 2.8; CI95% 1.6-4.7) mg/dl, or having three or four MetS components (OR: 3.4; CI95% 1.7-6.6) (p &lt; 0.007).</p> <p>CRP levels were significantly correlated (p &lt; 0.01) with WC (r = 0.341), TG (r = 0.244), HDL (r = -0.315) and insulin (r = 0.298), and (p &lt; 0.05) with TC (r = 0.024) and LDL (r = 0.111).</p> <p>In the regression analysis, CRP was significantly associated with MetS (<math>\beta = 0.155</math>; <math>R^2 = 2.4\%</math>); WC (<math>\beta = 0.304</math>; <math>R^2 = 9.3\%</math>); low HDL (<math>\beta = 0.168</math>; <math>R^2 = 3.5\%</math>); High TG (<math>\beta = 0.148</math>; <math>R^2 = 2.2\%</math>).</p>
Gilardini et al. <sup>29</sup> Italy	162 adolescents (66 boys)  14 (9-18)	Compare the use of various biomarkers as differential correlates in obese children and adolescents with and without MetS to identify those who may have an associated increased risk.	Adiponectin Uric Acid IL-18 Fibrinogen CRP	<p>Adiponectin correlated (p &lt; 0.0001) mainly with obesity (r = -0.315), HOMA (r = -0.274), TG (r = -0.254) and HDL (r = 0.342). CRP correlated with obesity (r = 0.244, p &lt; 0.01) and HOMA-IR (r = 0.182, p &lt; 0.05).</p> <p>Uric acid correlated (p &lt; 0.0001) with obesity (r = 0.500), HOMA-IR (r = 0.264), TG (r = 0.290).</p> <p>Subjects with MetS presented higher IL-18 value (p &lt; 0.001), however, such cytokine was not correlated with the risk of increased MetS (OR: 2.71; p = 0.123).</p> <p>Individuals with a value of adiponectin <math>\leq</math> the mean value had a significantly higher chance ratio for MetS (OR: 10.71; p &lt; 0.0001).</p> <p>Higher levels of CRP (OR: 1.82; p = 0.131) and fibrinogen (OR: 1.12; p = 0.823) were not associated with increased risk of MetS.</p>

Table 1 - Continuation.

Author/ Year/ Location	Sample / Average Age (years old)	Objectives	Analyzed markers	Main results
Garanty-Bogack et al. <sup>32</sup> Poland.	211 obese adolescents (122 boys)  Male: 12.22±2.6 Female: 13.6±2.3	Explore the relationship between insulin resistance and markers of acute phase reaction and endothelial activation in obese children and adolescents.	CRP IL-6 IL-1 Fibrinogen	In children without carbohydrate metabolism disorders, HbA1c significantly correlated with markers of inflammation, except for IL-1.  After adjustment by sex, age, BMI and FM, HbA1c maintained a significant correlation with CRP ( $r=0.18$ , $p<0.01$ ), Fibrinogen ( $r=0.15$ , $p<0.05$ ) and IL-6 ( $r=0.28$ , $p<0.001$ ).  Most markers of inflammation were significantly correlated with HOMA IR.  After adjustment by sex, age, BMI and FM, IR remained significantly correlated with CRP ( $r=0.17$ , $p=0.017$ ).
Nishina et al. <sup>31</sup> Japan	192 obese adolescents (137 boys)  Male: 9.6 ± 2.0 (FHHBP) 10.0 ± 1.8 (NFHHBP) Female: 10.4 ± 2.1 (FHHBP) 10.1 ± 2.4 (NFHHBP)	Investigate the relationship between SBP, serum insulin and leptin levels, visceral fat accumulation and family history of hypertension.	Leptin	In the regression analysis, in both sexes, the level of leptin correlated significantly and positively with blood pressure.  M – $r=0.296$ , $p<0.01$ (FHHBP) F – $r=0.393$ , $p<0.05$ (FHHBP) and $r=0.577$ , $p<0.01$ (NFHHBP).  In the regression analysis, in both sexes, the level of leptin correlated significantly and positively with insulin: M – $r=0.334$ , $p<0.01$ (FHHBP) F – $r=0.417$ , $p<0.05$ (FHHBP) and $r=0.589$ , $p<0.01$ (NFHHBP).

Legend: AP: Arterial Pressure; AUC: Area Under the ROC Curve; BF: Body Fat; BMI: Body Mass Index; CI: Confidence Interval; CRP: C-Reactive Protein; DBP: Diastolic Blood Pressure; DXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; F: Female; FG: Fasting Glucose; FHHBP: Family History of High Blood Pressure; FI: Fasting Insulin; FM: Fat Mass; HbA1c: Glycated Hemoglobin; HDL: High Density Lipoprotein; HOMA-IR: Index of Resistance to Insulin; IL-6: Interleukin-6; IL-18: Interleukin 18; IR: Insulin Resistance; LDL: Low Density Lipoprotein; M: Male; MetS: Metabolic Syndrome; NFHHBP: No Family History of High Blood Pressure; OR: Odds Ratio; SBP: Systolic Blood Pressure; TC: Total Cholesterol; TG: Triglycerides; WC: Waist Circumference.  $\beta$ : linear regression coefficient;  $r$ : Pearson's correlation coefficient;  $R^2$ : determination coefficient;

Table 2 – Risk of bias for each individual study assessed by Joanna Briggs Institute Critical Assessment Checklist for Prevalence Studies.

Studies	Criteria							
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*
Fujita et al., 2019 <sup>33</sup>	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y
Madeira et al., 2017 <sup>23</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Can et al., 2016 <sup>24</sup>	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Gonzaga et al., 2014 <sup>20</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cruz et al., 2013 <sup>17</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
González et al., 2012 <sup>14</sup>	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Carvalho et al., 2010 <sup>19</sup>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Mauras et al., 2010 <sup>26</sup>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Litwin et al., 2010 <sup>25</sup>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Gilardini et al., 2006 <sup>29</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cardoso-Saldaña, 2007 <sup>21</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Garanty-Bogacka et al., 2005 <sup>32</sup>	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y
Nishina et al., 2003 <sup>31</sup>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y

Y = Yes, N = No, U = Unclear, NA = Not applicable

1\* Criteria for inclusion in the sample clearly defined

2\* Study subjects and the setting described in detail

3\* Exposure measured in a valid and reliable way

4\* Objective and standard criteria for measurement

5\* Confounding factors identified

6\* Strategies to deal with confounding factors

7\* Outcomes measured in a valid and reliable way

8\* Appropriate statistical analysis

## 6.2. ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA 2: INFLAMMATORY MARKES AND BODY FAT PERCENTAGE IN ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Article to be submitted in the journal “Nutrition Reviews” (Impact Factor: 7.110).

### INFLAMMATORY MARKERS AND BODY FAT PERCENTAGE IN ADOLESCENTS: SYSTEMATIC REVIEW AND METANALISE

Ariane Ribeiro de Freitas Rocha<sup>1</sup>; Nubia de Souza de Moraes<sup>2</sup>; Francilene Maria Azevedo<sup>2</sup>; Dayane de Castro Moraes<sup>3</sup>; Patrícia Feliciano Pereira<sup>4</sup>; Maria do Carmo Gouveia Peluzio<sup>4</sup>; Sylvia do Carmo Castro Franceschini<sup>4</sup>; Silvia Eloiza Priore<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mestranda em Ciência da Nutrição – Universidade Federal de Viçosa. E-mail: ariane.freitas@ufv.br

<sup>2</sup> Doutoranda em Ciência da Nutrição – Universidade Federal de Viçosa. E-mail: nubia.morais@ufv.com; francilene.azevedo@ufv.br

<sup>3</sup> Pós-doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição - Universidade Federal de Viçosa. E-mail: dayanecm85@gmail.com

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Nutrição e Saúde – Universidade Federal de Viçosa. E-mail: patricia.feliciano@ufv.br; mpeluzio@ufv.br; sylvia@ufv.br; sepriore@ufv.com

**Abstract - Introduction:** Adipose tissue is important in the secretion of inflammatory substances, and may be directly or indirectly related to the development of cardiovascular and metabolic diseases in adolescence. **Objective:** To verify whether inflammatory markers are related to body fat percentage in adolescents. **Methodology:** Systematic review conducted following the items of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews* – PRISMA, and registered in PROSPERO (ID: CRD42020208305). The descriptors *adolescent*, *body fat distribution* and *cytokines* were combined together in the electronic databases: Scopus, Publisher Medline (PUBMED), Embase, Cochrane, Google and ProQuest, independently by two researchers, in January 2022. Meta-analysis of the correlation of inflammatory markers with body fat percentage was conducted using the metacor function of the meta package of the *RStudio software* (4.0.4). **Objective:** To verify whether inflammatory markers are related to body fat percentage in adolescents. **Results:** The initial search resulted in 7592 records, of which 31 articles met the inclusion criteria and were selected for this study. The inflammatory markers leptin and c-reactive protein were positively correlated and adiponectin was negatively correlated with body fat percentage in adolescents of both sexes. **Conclusion:** It is important to evaluate the body composition of adolescents in clinical practice, in order to identify those with a higher percentage of fat, since this condition may reflect an inflammatory profile, and as well as in cardiometabolic risk that accompany adolescents in adulthood.

**Keywords:** Inflammation. Adipose tissue. Adolescence. Body composition.

## INTRODUCTION

Adolescence is the chronological period from 10 to 19 years old, which comprises important physical and psychosocial changes that lead the individual to grow and develop<sup>1,2</sup>. Behavioral changes during this period can promote unhealthy habits, such as a sedentary lifestyle and inadequate nutrition, which, together with genetic and physiological components, are risk factors for overweight and obesity<sup>3-5</sup>.

Obesity has affected teenagers all over the world. It is the most prevalent Chronic Noncommunicable Disease (NCD) in these individuals<sup>6</sup>. Since the Body Mass Index (BMI) is the most used indicator in the diagnosis of obesity, but it does not allow the correct identification of the components of body composition<sup>7</sup>, it is necessary to evaluate body composition. Adolescents classified as having a normal BMI may have a body fat percentage (%BF) above the adequate level, and be at risk similar to those who are obese (high BMI and high %BF) of developing cardiometabolic diseases<sup>8-14</sup>.

The production and secretion of inflammatory cytokines tends to be higher in adults with a high body fat percentage<sup>15</sup> because adipose tissue, in addition to storing energy, regulating temperature and providing mechanical protection, is a dynamic organ that secretes proinflammatory and anti-inflammatory, involved in the process of subclinical inflammation<sup>16</sup>. Thus, the increase in adipose tissue results in increased levels of inflammatory substances in the tissue and in the circulation, which are directly or indirectly related to the development of cardiovascular and metabolic diseases in these individuals<sup>17,18</sup>.

It remains to be seen whether this evidence also applies to adolescents, regardless of BMI classifications, especially when considering that inflammation may be related to other health complications at this stage of life, continuing or worsening in adulthood. The objective of this review was to verify whether inflammatory markers are related to body fat percentage in adolescents.

## METHODOLOGY

### **Data source and research strategy**

This systematic review was conducted following the items of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews – PRISMA*<sup>19</sup>, and registered with PROSPERO under number CRD42020208305.

The PECOS method was adopted for the inclusion criteria (Chart 1), based on the guiding question: “Are inflammatory markers related to the body fat percentage in adolescents?”. The population consisted of adolescents aged 10 to 19 years; exposure was body fat percentage; there was no comparison; the expected outcome was the presence of inflammatory markers; and cross-sectional and longitudinal studies were included.

Chart 1. PECOS inclusion criteria for studies.

<b>Parameter</b>	<b>Inclusion criteria</b>
(P) Participants	Adolescents
(E) Exposure	Body fat percentage
(C) Comparison	No comparison
(O) Outcome	Presence of inflammatory markers
(S) Study design	Cross-sectional/Longitudinal

The search for articles was carried out in January 2022, in the electronic databases: Scopus, Publisher Medline (PUBMED), Embase, Cochrane, Google and ProQuest. Rayyan bibliographic software was used to store the references. The steps were performed without using a filter, using different combinations of the Medical Subject Headings (MeSH) and Health Sciences Descriptors (DecS), namely: *adolescent, body fat distribution and cytokines*. The complete search strategy is available in the supplementary file (Appendix I).

### **Selection of Studies**

The steps for the search (Figure 1) were performed independently by two reviewers (ARFR and NSM), using the Rayyan software, as follows: search for articles in the databases, checking the total number found; exclusion of duplicate; title reading for initial selection; subsequent selection for reading the abstracts, and finally; complete analysis to verify which studies met the eligibility criteria. The included and excluded studies were determined by consensus among the reviewers. A reverse search was performed, which consists of analyzing the references of the selected articles to identify studies that were not included in the databases, but no study of interest was found.

## Eligibility Criteria

Original articles from studies that evaluated the correlation between the presence of inflammatory markers and body fat percentage in adolescents aged 10 to 19 years were included. To ensure greater scope in the research, there was no language distinction or restriction on the time of publication of the studies. Studies involving adolescents undergoing surgery, such as stomach reduction, who were in a weight loss program, and/or those with any comorbidity (except obesity) were not included. Review articles, experimental studies, guidelines, theses, dissertations and abstracts, as well as studies that did not meet the aforementioned inclusion criteria, were also excluded.

## Data Analysis and Extraction

The extracted data were organized in a Microsoft Excel spreadsheet and included: title, authors, place of performance, year of publication, study design, objective, characteristics of the individuals, sample size, measurements of body fat percentage, inflammatory markers and main results (Tables 2 and 3). The primary outcome was the presence of inflammatory markers associated with body fat percentage in adolescents. Data are presented in ascending order of year of publication.

## Meta-analysis

Articles that presented correlation coefficients between body fat percentage and inflammatory markers were included in the meta-analysis. The generic inverse variance clustering method was used to combine correlations from different studies into a clustered correlation estimate<sup>20</sup>. Correlations were systematized and meta-analysis was performed using RStudio software (IDE) version 4.0.4 with the *metacor* function included in the meta package. In addition, the information was plotted in a *forestplot*<sup>21</sup>. To detect studies that contributed to heterogeneity, the effect graph of each study was evaluated with the *Influence Analysis* function of the *dmetar* package<sup>22</sup>. The heterogeneity between the studies was quantified by means of proportion (by the  $I^2$  statistic), in which values above 25%, 50% and 75% are considered low, moderate and high heterogeneity, respectively. The level of statistical significance established was  $p < 0.05$ .



### **Risk of Bias Assessment**

The risk of bias was independently assessed by the critical assessment tool recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI), by two researchers (ARFR and NSM), with the aid of the checklist (Appendix II) for cross-sectional studies, composed of 08 questions<sup>23</sup>, and for cohort studies, consisting of 11 questions, which can be answered as "yes", "no", "unclear" or "not applicable". "Yes" answers indicate a low risk of bias, and "no" answers are expected to be high risk of bias.

### **Review Quality Assessment**

The quality of this systematic review was evaluated according to the *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) method, which considers some aspects, namely: the definition of the central question of the review; the inclusion criteria; peer assessment of researchers; procedures for consensus decision in case of disagreements in the inclusion or exclusion of articles; broad search (considering different bases and gray literature); characterization and quality assessment of included studies; methods used to combine study findings; probability of bias in published results, and; possible conflicts of interest<sup>24</sup>.

## **RESULTS**

Figure 1 presents the detailed flowchart of the selection of studies, according to the PRISMA protocol. The search identified 7,592 articles, and after selection, 31 studies were included.

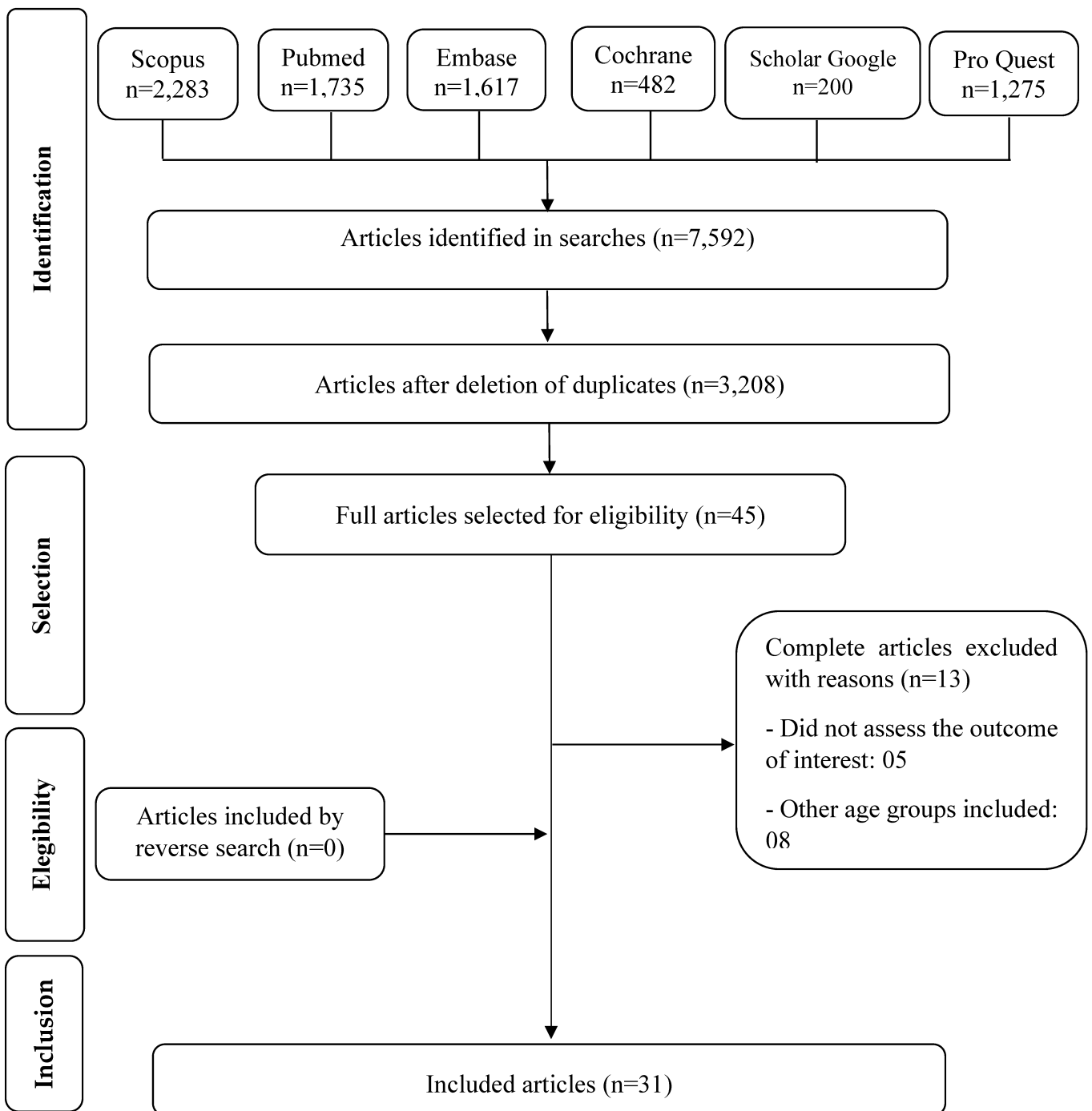


Figure 1 – Flowchart of articles selected in the systematic review.

### Description of Studies

The articles included in the review were published from 1998 to 2022 and carried out in different locations: Brazil<sup>9,11,27-33</sup>, EUA,<sup>25,32-35</sup> Taiwan<sup>36-39</sup>, India<sup>40</sup>, Spain<sup>41,42</sup>, Iran<sup>43,44</sup>, Greece<sup>45</sup>, Poland<sup>46,47</sup>, South Africa<sup>48,49</sup>, Denmark<sup>50</sup>, Finland<sup>51</sup>; Iceland<sup>52</sup> e

Portugal<sup>53</sup>. The sample size ranged from 27<sup>25</sup> a 3877<sup>29</sup> and the age of the adolescents evaluated was from 10 to 19 years old, comprising the entire age group age group that involves adolescence<sup>54</sup>. Individuals of both sexes were evaluated in most studies: seven female<sup>9,28,30,38,44,45,47,51</sup> and one male<sup>39</sup> (Table 1).

## Main Results

The studies used different techniques to assess the body fat percentage (%BF): bioimpedance<sup>9,25,31,39,40,42-45,47,53</sup>; dual energy X-ray absorptiometry – DEXA<sup>26-28,30-37,41,51,52</sup>; air displacement plethysmography<sup>11,48,49</sup>; BOD POD<sup>29</sup>; sum of the four skinfolds<sup>50</sup>; and infrared interactance (Futrex)<sup>46</sup>.

The inflammatory markers evaluated were: C-reactive protein<sup>9,11,28,29,32-34,40,41,43,44,48,50,52</sup>, leptin<sup>9,25-,28,30,34,35,37,38,42,45-47,49,51</sup>, adiponectin<sup>29,32,33,34,35,36,40,42,53</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>11,28,30,32,41,48,50</sup>, interleukin-6<sup>11,28-30,32,34,41,48,50</sup>, interleukin-10<sup>30</sup> and uric acid<sup>31,39</sup>. Despite the various markers analyzed, only CRP, leptin, IL-6 and adiponectin were correlated with %BF in the adolescents in this study (Table 2).

The systematization included three markers: CRP, leptin and adiponectin. The correlation between %BF and leptin was 0.67 (95%CI: 0.58; 0.75), heterogeneity of 91%, and with CRP it was 0.32 (95%CI: 0.20; 0.43), heterogeneity of 79%. The result of the randomized model was considered, due to the high heterogeneity presented in the two correlations. For adiponectin, the correlation was -0.23 (95%CI: -0.31; -0.14), heterogeneity of 0%, considering the result of the fixed effect, given its low heterogeneity ( $I^2 = 0$ ) (Figure 2).

Despite the high heterogeneity for the first two analyses, all studies included in the meta-analysis showed a positive correlation, corroborating the systematized result. Examining the influence graph, it is evident that the exclusion of any study is capable of significantly reducing heterogeneity (Appendix III).

## Risk of bias Assessment

Most studies were of the cross-sectional type, with two of the longitudinal type<sup>46,51</sup>. Therefore, the risk of bias was assessed using two tools: one for cross-sectional and the other for cohort. All had validly and reliably measured exposure and results, valid objective and measurement criteria, and appropriate statistical analysis. Sixteen (51.6%)

did not describe in detail the individuals and the evaluated environment, and twelve (38.7%) did not identify confounding factors. Despite this, the articles included in this review showed 82.3% of the answers as “yes” in the critical assessment recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI) for cross-sectional studies. And 81.8% for cohort studies, as shown in figures 3 and 4, respectively, which indicates a low risk of bias, according to Moola et al<sup>23</sup>.

### **Review Quality Assessment**

All criteria proposed by the method used for quality assessment were met in this review<sup>24</sup> (Appendix IV).

Table 1 – Characteristics of the selected studies.

Author/year	Country	Population/age (years)	Study design	Objective
Arslanian et al., 1998 <sup>25</sup>	U. S.	27 adolescents (13M; 14F) Age: 13.5 ±0.2	Cross-sectional	To evaluate the relationships of leptin with body composition, puberty and insulin sensitivity in healthy prepubertal children and pubertal adolescents.
Brandão et al., 2003 <sup>27</sup>	Brazil	175 adolescents (95 M; 80 F) Age: 10 – 18	Cross-sectional	To study the physiological changes of leptin during puberty in both sexes and its relationship with body composition and sexual maturation.
Huang et al., 2004 <sup>36</sup>	Taiwan	232 adolescents (125 M; 107 F) Age: 15.7±1.8 M; 15.4±1.9 F	Cross-sectional	To examine the relationships between plasma adiponectin, anthropometric indices and various metabolic factors among healthy non-diabetic adolescents.
Huang et al., 2004 <sup>37</sup>	Taiwan	402 adolescents (162 M; 240 F) Age: 15.7±1.9 M; 15.8±1.9 F	Cross-sectional	To investigate the association between plasma leptin levels and the IR index, with the various anthropometric indices, body fat mass and lipids in non-diabetic adolescents.
Vikram et al., 2004 <sup>40</sup>	India	62 male adolescents Age: 15.9±1.2	Cross-sectional	To evaluate the relationship of anthropometry, body fat percentage (BF%), lipoproteins, fasting insulin, insulin resistance, and ultrasensitive CRP (us-CRP) levels, with serum adiponectin levels in postpubertal Asian Indian men.
Warnberg et al., 2006 <sup>41</sup>	Spain	472 adolescents (248M; 224F) Age: 15.28±1.19	Cross-sectional	To establish the possible relationships of serum inflammatory proteins with estimates of body fat and body fat distribution in an apparently healthy adolescent population.
Kelishadi et al., 2007 <sup>43</sup>	Iran	512 adolescents (254 M; 258 M) Age: 10 – 18	Cross-sectional	To determine the association of serum C-reactive protein with generalized and abdominal obesity, body fat composition, metabolic syndrome and oxidative stress markers in young people.
Stylianou et al., 2007 <sup>45</sup>	Greece	55 adolescents (26M; 29 F) Age: 12.8±1.8	Cross-sectional	Investigate any correlation between ghrelin and leptin and body fat percentage.
Blogowska et al., 2008 <sup>46</sup>	Poland	65 female children and adolescents, in premenarche Age: 7.9 – 13.5	Longitudinal	To assess changes in body composition in girls during the premenarcheal stages of development, including the early stage without clinical manifestations of changes in primary, secondary and tertiary sexual characteristics.
Caballero et al., 2008 <sup>32</sup>	U. S.	38 children and adolescents (M:19; F:19) Age: 10 – 18	Cross-sectional	To evaluate plasma markers of endothelial dysfunction, vascular inflammation, and procoagulation in obese Hispanic/Latino children and adolescents with normal glucose tolerance and to determine their relationship with body composition and glucose indices and lipid metabolism.

McVean et al., 2009 <sup>33</sup>	U. S.	75 adolescents (31M; 44 F) Age: 12.5±0.6	Cross-sectional	To analyze the relationship between CRP, adiponectin, body composition and physical fitness levels in non-obese children.
Schoppen et al., 2009 <sup>42</sup>	Spain	833 Adolescents (397M; 436F) Age: 12 – 16	Cross-sectional	To describe the serum concentrations of leptin and adiponectin in a sample of pubescent Spanish adolescents and to assess their association with anthropometric parameters and body composition.
Karen et al., 2010 <sup>34</sup>	U. S.	166 adolescents (78M; 88F) Age: 14 – 19	Cross-sectional	To determine sex differences in inflammatory markers and the association between adiposity and inflammation in a sample of African-American adolescents.
Kruger; Pretorius; Schutte, 2010 <sup>48</sup>	South Africa	184 adolescents (69 M; 109 F) Age: 15.9 ± 1.4 M; 15.5 ± 1,33 F	Cross-sectional	To compare the inflammatory status of children with differences in nutritional status.
Serrano et al., 2010 <sup>9</sup>	Brazil	113 female adolescents Age: 14 – 18	Cross-sectional	To assess body composition, anthropometric, biochemical and clinical changes in female adolescents.
Zeelie; Moss; Kruger, 2010 <sup>49</sup>	South Africa	232 adolescents (99M; 133F) Age: 15 – 19	Cross-sectional	To determine the relationship between body composition and selected markers of metabolic syndrome in black adolescents.
Bundy et al., 2011 <sup>35</sup>	U. S.	441 adolescents (M: 222; F: 219) Age: 14 – 18	Cross-sectional	To determine gender or race differences in the associations between adiposity and leptin, and whether adiponectin moderates these relationships.
Plonka et al., 2011 <sup>47</sup>	Poland	59 female adolescents Age: 12.5±1.67	Cross-sectional	To evaluate the correlation between physical activity and serum leptin concentration in the blood in relation to body mass composition and to select fat indexes of the examined girls.
Bugge et al., 2012 <sup>50</sup>	Denmark	413 adolescents Age: 13.4 ±0.34 M; 13.3 ±0.33F.	Cross-sectional	To assess associations between inflammatory markers and cardiovascular disease (CVD) risk factor clusters and examine how inflammatory markers and CVD risk are related to fat and cardiorespiratory fitness in adolescents.
Mirhosseini et al., 2012 <sup>44</sup>	Iran	477 female adolescents Age: 16.4±0.9	Cross-sectional	To assess the association between measures of adiposity and established cardiovascular risk factors in adolescent girls.
Wen et al., 2014 <sup>51</sup>	Finland	396 female adolescents Age: 11.2±0.8	Longitudinal	To assess the developmental trajectories of levels of fat mass and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and factors that could explain the relationship between fat mass and hs-CRP in prepubertal to early adulthood girls.

Coutinho et al., 2015 <sup>28</sup>	Brazil	53 female adolescents Age: 13 – 17	Cross-sectional	To investigate the association between total and abdominal adiposity with metabolic parameters and inflammatory markers in female adolescents.
Hinriksdóttir et al., 2015 <sup>52</sup>	Iceland	245 adolescents (129 M; 116 F) Age: 18	Cross-sectional	To assess the relationship between adiposity, different expressions of fitness and CRP in late adolescence using direct measures of fitness and fat.
Wu et al., 2015 <sup>34</sup>	Taiwan	500 adolescents (228 M; 272 F) Age: 14.16 ± 0.79 M; 14.30 ± 0.74 F	Cross-sectional	To investigate risk factors associated with cardiovascular diseases and their relationship with BMI, body fat mass and plasma leptin level among adolescents in Taitung, Taiwan.
Menezes et al., 2018 <sup>29</sup>	Brazil	3877 adolescents (1938M; 1939F) Age: 18	Cross-sectional	Cross-sectional and prospective assessment of the association of different measures of obesity (BMI, WC and %BF) and IL-6, CRP and adiponectin at 22 years of age, in a population-based Birth Cohort in Southern Brazil.
Miranda et al. 2019 <sup>30</sup>	Brazil	405 female adolescents Age: 15.9±1.27	Cross-sectional	To evaluate the association between lifestyle classes and body composition groups with risk factors for cardiometabolic diseases and pro- and anti-inflammatory biomarkers in female adolescents.
Bragança et al., 2020 <sup>11</sup>	Brazil	403 adolescents (269M; 134F) Age: 18 – 19	Cross-sectional	To compare biomarkers in groups of adolescents classified simultaneously by BMI and %BF.
Agostinis-Sobrinho et al., 2020 <sup>53</sup>	Portugal	529 adolescents (262M; 267F) Age: 12 – 18 Age: 14.3 ± 1.7 M; 14.2 ± 1.7 F	Cross-sectional	To examine differences in insulin resistance (IR) between adiposity levels and to verify whether high adiponectin levels attenuate the detrimental relationship between adiposity and IR in adolescents.
Sodré et al., 2020 <sup>31</sup>	Brazil	74 adolescents (32M; 42F) Age: 10-19	Cross-sectional	To verify the possible relationship between serum uric acid concentrations and insulin resistance in adolescents.
Kuo et al., 2021 <sup>39</sup>	Taiwan	387 adolescents (218 M; 169 F) Age: 17.4 ± 1.3	Cross-sectional	To explore the relationship between anthropometric indices and hyperuricemia among adolescent athletes.
Zhang et al., 2022 <sup>26</sup>	China	1021 adolescents (497 M; 524 F) Age: 16.0 ± 1.8 M; 16.4 ± 1.9 F	Cross-sectional	To investigate gender-specific patterns of plasma leptin during adolescence, assess which measures of adiposity are most strongly associated with plasma leptin, and estimate the extent to which leptin-adiposity associations are influenced by genetic factors.

%BF: Body fat percentage; WC: Waist circumference; CVD: Cardiovascular disease; F: female; BF: Body fat; IL-6: Interleukin-6; BMI: Body Mass Index; M: Male; CRP: C-reactive protein; hs-CRP: Ultrasensitive C-reactive protein; IR: Insulin resistance.

Table 2 – Main results of the selected studies.

Author/year	BF assessment method	%BF Mean (SD) Median (Min-Max)	Inflammatory Markers Mean (SD) Median (Min-Max)	Main results
Arslanian et al., 1998 <sup>25</sup>	Bioimpedance	15.1±1.8	Leptin (ng/mL) 10.9±2.2	Leptin correlated with %BF (r=0.63). In adolescents, leptin reflects body fat stores.
Brandão et al., 2003 <sup>27</sup>	DEXA	M: 20.00 ± 8.03 F: 28.66 ± 6.86	Leptin (ng/mL) M: 3.63 ± 4.26 F: 8.53 ± 7.67	Leptin concentration correlated with %BF positively in both sexes (F: r = 0.76; M: r = 0.85).
Huang et al., 2004 <sup>36</sup>	DEXA	M: 32.5 ± 8.4 F: 39.7±6.0	Adiponectin (µg/mL) 22.87±11.41 (M); 30.79±14.48 (F)	Adiponectin was negatively correlated with %BF (r= -0.227).
Huang et al., 2004 <sup>37</sup>	DEXA	M: 33.2 (28.5-38.3) F: 40.0 (35.1-44.0)	Leptin (ng/mL) M: 7.43 (3.62-12.52) F: 15.50 (9.84-23.34)	Leptin levels were higher in females, and for both sexes, leptin correlated with %BF (r=0.815).
Vikram et al., 2004 <sup>40</sup>	Bioimpedance	36.0±5.8	Adiponectin (µg/mL) 10.3±4.1  hs-CRP (mg/dL) 3.94±2.83	Both markers correlated with %BF; Adiponectin (µg/mL) – r= - 0.24 CRP (mg/dL) – r= 0.42
Warnberg et al., 2006 <sup>41</sup>	DEXA	M: 15.16±5.29 F: 23.61±4.35	CRP (mg/L) M: 1.17±1.62; F: 0,83±0,86  IL-6 (pg/L) M: 3230±1954; F: 3526±2196  TNF-a (pg/L) M: 2290±1624; F: 2275±2451	Of the analyzed markers, only CRP (mg/L) was significantly correlated with %BF, in both sexes (M: r= 0.264; F: r= 0.281).
Kelishadi et al., 2007 <sup>43</sup>	Bioimpedance	M: 15.4 ± 2.3 (10 – 13 years old) 19.7 ± 3.6 (14 – 18 years old) F: 21.8 ± 3.9 (10 – 13 years old) 24.8 ± 4.2 (14 – 18 years old)	PCR (mg/L) M: 1.2 ± 0.1 (10 – 13 years old) 1.0 ± 0.1 (14 – 18 years old)  F: 1.0 ± 0.2 (10 – 13) 1.1 ± 0.3 (14 – 18 years old)	CRP (mg/L) showed a positive correlation (r = 0.12) with %BF, for both sexes.



Stylianou et al., 2007 <sup>45</sup>	Bioimpedance	34.33±5.14	Leptin (ng/dL) 34.74±17.93	Leptin was positively correlated with %BF (r=0.617), regardless of BMI.
Blogowska et al., 2008 <sup>46</sup>	Infrared Interact (Futrex)	23.9 ±6.8	Leptin (µg/L): 11.3±7.2	Leptin showed a positive correlation with %BF in the postmenarcheal maturation stage (r = 0.79)
Caballero et al., 2008 <sup>32</sup>	DEXA	E: 24.0 ±6.0 O; 42.0 ±9.0	TNF-α (pg/mL) IL-6 (pg/L) hs-CRP (mg/L) Adiponectin (ng/mL)  [NA]	Adiponectin levels were lower in the obese group than in the eutrophic group. A positive correlation was observed between %BF and hs-CRP (r = 0.70). The other markers showed no correlation.
McVean et al., 2009 <sup>33</sup>	DEXA	24.5±0.6	CRP (mg/dL) 0.032±0.04  Adiponectin (ng/mL) 16.60±6.52	CRP showed the strongest correlation with body fat. And %BF remained a significant predictor of CRP in the multiple regression analysis (p<0.001), adjusted for age, sex, and cardiovascular fitness.  CRP correlated with %BF (r=0.46) Adiponectin correlated with %BF (r=-0.04, NS)
Schoppen et al., 2009 <sup>42</sup>	Bioimpedance	[NA]	Leptin (ng/mL): M: 6.1±8.1 F: 16.0±10.0  Adiponectin (ng/mL): M: 11.3 ±6.7 F: 15.4 ±8.0	Leptin was correlated with %BF, in both sexes (F: r = 0.650; M: r = 0.828). For adiponectin, the correlation was not significant. Leptin concentrations were higher for obese and overweight adolescents compared to normal weight.
Karen et al., 2010 <sup>34</sup>	DEXA	M: 12812.55 ± 8630.3 g F: 22831.88 ± 11773.2 g	Leptin (ng/mL) M: 4.80 ± 6.6; F: 22.24 ± 19.3 Adiponectin (µg/mL) M: 5.41 ± 3.2; F: 6.99 ± 4.3 IL-6 (pg/mL) M: 1.29 ± 1.3; F: 1.80 ± 1.7 CRP (µg/mL) M: 1.01 ± 1.8; F: 1.27 ± 1.8	The %BF correlated with the markers as follows: - Male gender: positive correlation with CRP (r = 0.252), leptin (r = 0.588) and IL-6 (r = 0.211); negative with adiponectin (r = -0.262) - Female gender: positive correlation with CRP (r = 0.486), leptin (r = 0.475) and IL-6 (r = 0.227); negative with adiponectin (r = -0.178)

Kruger; Pretorius; Schutte, 2010 <sup>48</sup>	Air displacement plethysmography	M: 18.3 ± 6.80 F: 28.7 ± 6.50	TNF-α (pg/mL) M: 0.8 (0.2-1.6); F: 1.1 (0.05-2.1)  IL-6 (pg/mL) M: 2.50 (1.0-4.6); F: 1.90 (1.1 – 3.6)  CRP (mg/L) M: 0.36 (0.2-1.1); F: 0.34 (0.2-1.0)	Markers did not correlate with %BF.
Serrano et al., 2010 <sup>9</sup>	Bioimpedance	28.72 ± 5.14	Leptin (ng/mL) 14.4 ± 15.37  CRP (mg/dL) 3.572 ± 3.732	Only leptin (r=0.193) correlated with %BF. CRP showed no significant correlation (r = 0.112, NS)
Zeelie; Moss; Kruger, 2010 <sup>49</sup>	Air displacement plethysmography	M (%BF ≤ 20%): 14.3 ± 2.8; (%GC > 20%): 26.0 ± 5.0 F (%BF ≤ 25%): 20.3 ± 4.6; (%BF > 25%): 31.8 ± 4.8	Leptin (ng/mL) M (%GC ≤ 20%): 2.38 ± 0.8; (%GC > 20%): 6.5 ± 5.0 F (%BF ≤ 25%): 10.6 ± 6.6; (%GC > 25%): 21.9 ± 11.9	Leptin (ng/mL) was higher in adolescents with higher BF%, and was positively correlated with BF% (r = 0.66).
Bundy et al., 2011 <sup>35</sup>	DEXA	White M: 19.6 (8.6) F: 29.4 (6.9)  Black M: 16.9 (8.4) F: 30.0 (8.4)	Adiponectin (µg/mL) White: M: 15.7 (7.9); F: 21.7 (9.8) Black M: 14.9 (10.0); F: 15.6 (8.5)  Leptin (ng/mL) White M: 2.8 (0.3-61.2); F: 12.1 (1.3-57.2) Black M: 2.3 (0.2-37.0); F: 17.3 (2.8-77.3)	%BF was associated with leptin (R <sup>2</sup> = 0.36), controlled by race and gender. Furthermore, lower adiponectin was associated with higher leptin (R <sup>2</sup> = 0.38).

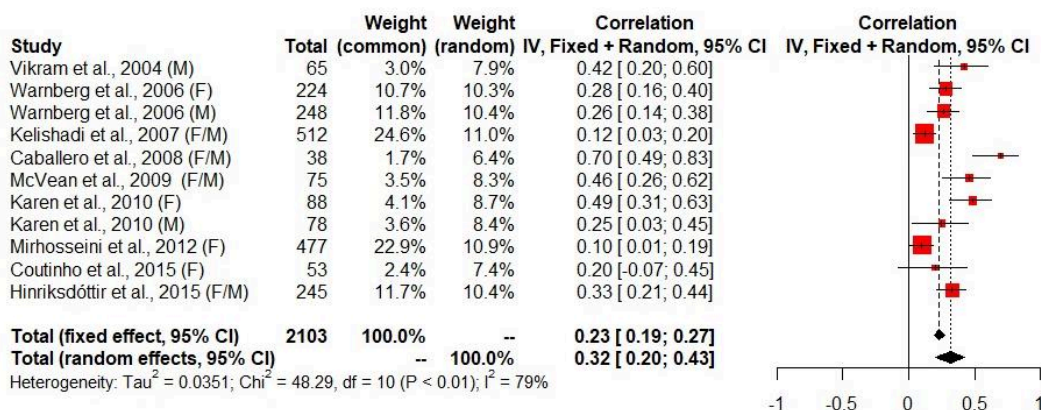
Plonka et al., 2011 <sup>47</sup>	Bioimpedance	22.97±9.72	Leptin (ng/mL) 12.34±7.33	Leptin was positively correlated with %BF (R <sup>2</sup> : 0.657).
Bugge et al., 2012 <sup>50</sup>	Sum of 4 SF	M: 32.0 ±17.4 F: 38.3 ±15.3	Adiponectin (µg/mL) M: 12.0 ±7.5 F: 12.7 ±8.0  IL-6 (pg/mL) M: 0.57 ±0.45 F: 0.72 ±1.18  TNF-α (pg/mL) M: 0.64 ±0.52 F: 0.59 ±0.55  CRP (mg/L) M: 0.66 ±1.1 F: 0.6 ±0.8	The sum of the 4 SF was negatively correlated with adiponectin (r = -0.145) and positively associated with CRP (r = 0.247), IL-6 (r = 0.151) and TNF-α (r = 0.101). There were no significant correlations for the group below the median of the sum of the 4 SF, for the group above the median, there was a negative correlation with adiponectin (r = -0.139) and a positive correlation with CRP (r = 0.296).
Mirhosseini et al., 2012 <sup>44</sup>	Bioimpedance	21.3±7.1	CRP (mg/L) 1.3±2.6	CRP was significantly associated with %BF (r=0.10).
Wen et al 2014 <sup>51</sup>	DEXA	[NA]	Leptin (ng/mL) 19.5	Regression analysis showed that Leptin (ng/mL) was associated with %BF (β=1,121)
Coutinho et al., 2015 <sup>58</sup>	DEXA	39.8 ± 7.1	Adiponectin (ng/mL): 5.8 (4.9-9.3) <sup>‡</sup>  Leptin (pg/mL): 40.4 (25.9-59.5) <sup>‡</sup>  TNF-α (pg/mL): 1.7 (1.2-2.4) <sup>‡</sup> CRP (ng/mL): 1.4 (0.5-4.7) <sup>‡</sup> IL-6 (pg/mL): 1.2 (0.9-2.0) <sup>‡</sup>	There was a significant positive correlation between %BF with CRP (ng/mL) (r = 0.20) and leptin (r = 0.58). For the other markers there was no significant correlation [adiponectin (r = 0.02), TNF-α (r = 0.04), IL-6 (r = 0.02)].
Hinriksdóttir et al., 2015 <sup>52</sup>	DEXA	M: 20.4 ± 7.7 F: 31.0 ± 5.8	CRP (mg/L) M: 1.0 ± 1.2 F: 1.4 ± 1.7	CRP (mg/L) was positively correlated with %BF, in both sexes (r = 0.33).
Wu et al., 2015 <sup>38</sup>	Bioimpedance	M: 18.75 ± 6.70 F: 24.28 ± 6.99	Leptin (ng/mL) M: 5.52 ± 9.94 F: 9.91; 9.89	Leptin was positively correlated with %BF, in both sexes (r = 0.59).

Menezes et al., 2018 <sup>29</sup>	BOD POD	M: 16.7±8,9 F: 32.7±7.8	<p>IL-6 (pg/mL) 1,61±1.95 (M); 1.78±1.95(F)</p> <p>CRP (mg/L) 1.52±2.93 (M); 3.15±4.72(F)</p> <p>Adiponectin (µg/mL) 14.26±7.04(M); 17.04±7.91(F)</p>	Regression analysis showed that IL-6 (pg/mL), CRP (mg/L) and Adiponectin (µg/mL) had a highly significant direct association with %BF (p<0.001), in both sexes, even after adjustments.
Miranda et al. 2019 <sup>30</sup>	DEXA	29.0 (26.2-34.5)	<p>IL-6 (pg/mL) 1.95 (1,27-2,87)</p> <p>TNF-a (pg/mL) 2.05 (1.24-2,8)</p> <p>Leptin (pg/mL) 4841.4 (2818.2-7858.7)</p> <p>IL-10 (pg/mL) 1.38(1.0-2.07)</p>	Regression analysis showed that leptin was positively associated with %BF. Leptin (pg/mL) - R <sup>2</sup> : 0.34 IL-6, TNF-a and IL-10 did not associate with %BF.

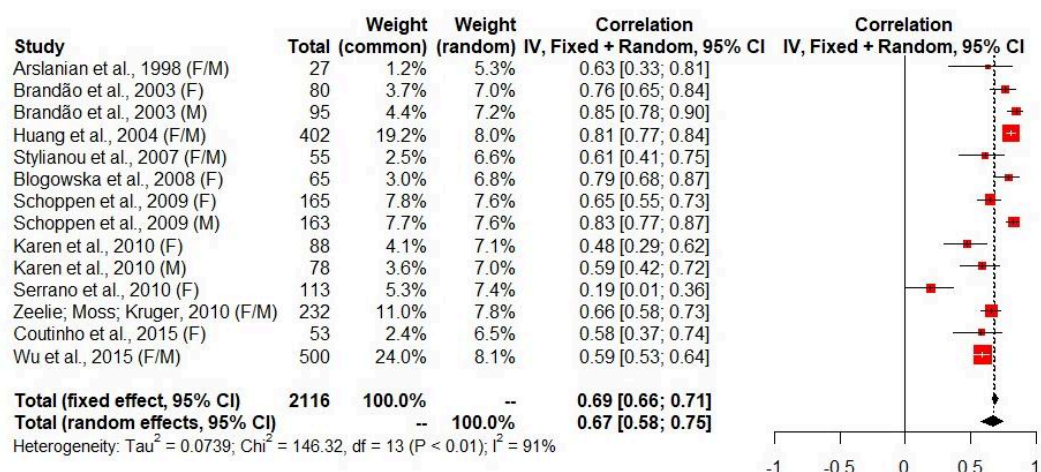
Bragança et al., 2020 <sup>11</sup>	Air displacement plethysmography	Division into 4 groups of NS: G1- Eutrophic G2- Obese of normal weight G3- Excess weight and adequate %BF G4- Excess weight and high %GC	IL-6 (pg/mL) G1: 1.5 (1.0-2,7), G2: 2.4 (1.3-3.5), G3: 1.5 (1.1-4.1), G4: 2.7 (1.5-5.3) TNF- $\alpha$ (pg/mL) G1: 5.5 (3.9-8.1), G2: 5.5 (3.7-7.5), G3: 6.5 (3.9-8.5), G4: 5.5 (4.0-8.1) CRP (ng/mL) G1: 0.06 (0.02-0.14), G2: 0.10 (0.03-0.15), G3: 0.14 (0.05-0.19), G4: 0.14 (0.08-0.69)	G4 had a higher average for IL-6 and CRP compared to G1 and G3. IL-6 and CRP levels were significantly higher in adolescents with higher %BF.
Agostinis-Sobrinho et al., 2020 <sup>53</sup>	Bioimpedância	20.6 $\pm$ 8.3 F: 25.3 $\pm$ 7.0 M: 15.8 $\pm$ 6.6	Adiponectin (mg/mL) 11.6 $\pm$ 5.4 F: 12.9 $\pm$ 5.7 M: 10.2 $\pm$ 4.8	Adolescents in the 4th quartile of adiponectin had 0.77 SD for %BF compared to the 1st quartile. Adiponectin levels were significantly higher in adolescents with excess body fat.
Sodré et al., 2020 <sup>31</sup>	Bioimpedância	25.97 $\pm$ 10.47	UA (mg/dL): 5.28	%BF was higher for the group with hyperuricemia (29.48 $\pm$ 8.96) compared to the others (24.05 $\pm$ 9.14).
Kuo et al., 2021 <sup>39</sup>	Bioimpedância	M: 12.6 $\pm$ 4.7 F: 24.2 $\pm$ 6.1	UA (mg/dL) M: 6.4 $\pm$ 1.1 F: 4.9 $\pm$ 1.1	The chance of having hyperuricemia in individuals with %BF in Quantile 1 and Quantile 5 was higher than in the three middle quantile, in both sexes:  - M: 1st Quantile- OR: 2.16 (1.00-4.68); 5th Quantile-OR: 2.21 (1.05-4.66)  - F: 1st Quantile- OR: 2.92 (1.08-7.91); 5th Quantile-OR: 8.90 (3.51-22.6)
Zhang et al., 2022 <sup>26</sup>	DEXA	M: 11.8 $\pm$ 5.3 F: 27.2 $\pm$ 5.7	Leptin (ng/mL) M: 1.99 $\pm$ 2.13 F: 8.20 $\pm$ 5.48	The higher the %BF quartile, the higher leptin values. Association between %BF and leptin: M: R <sup>2</sup> = 0.397 F: R <sup>2</sup> = 0.214

SF: Skinfold; CVD: Cardiovascular disease; DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry; SD: Standard Deviation; E: Eutrophic; F: Female; BF: Body fat; %BF: Percentage of Body Fat; BMI: Body Mass Index; IL-6: Interleukin-6; NA: Data not shown; NS: Not significant data; O: Obese; PCR-us: Ultrasensitive C-Reactive Protein; WC: Waist Circumference; TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . OR: Odds Ratio; R<sup>2</sup>: Coefficient of Determination; r: Correlation Coefficient;  $\beta$ : Linear Regression Coefficient.

A.



B.



C.

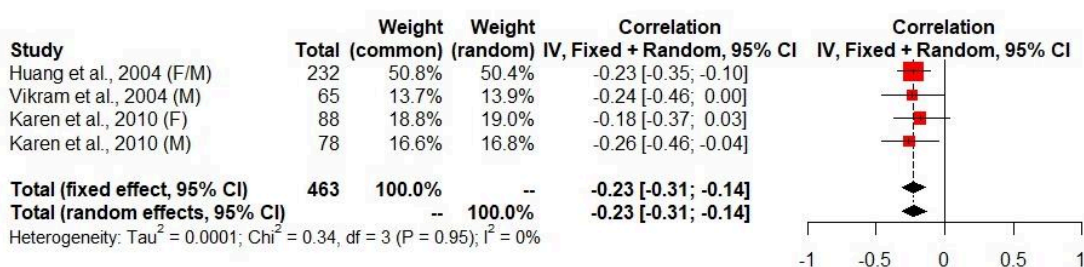


Figure 2 – Forestplot for correlation coefficients between body fat percentage and Leptin (A), CRP (B) and Adiponectin (C) in adolescents.

Subtitle:

- This figure represents the individual effect of each study and the size indicates the sample weight.
- The black line represents the Confidence Interval (CI) of each study.
- ◆ The diamond systematizes the correlation between the inflammatory marker and the percentage of fat from all studies and the horizontal edges indicate the CI.

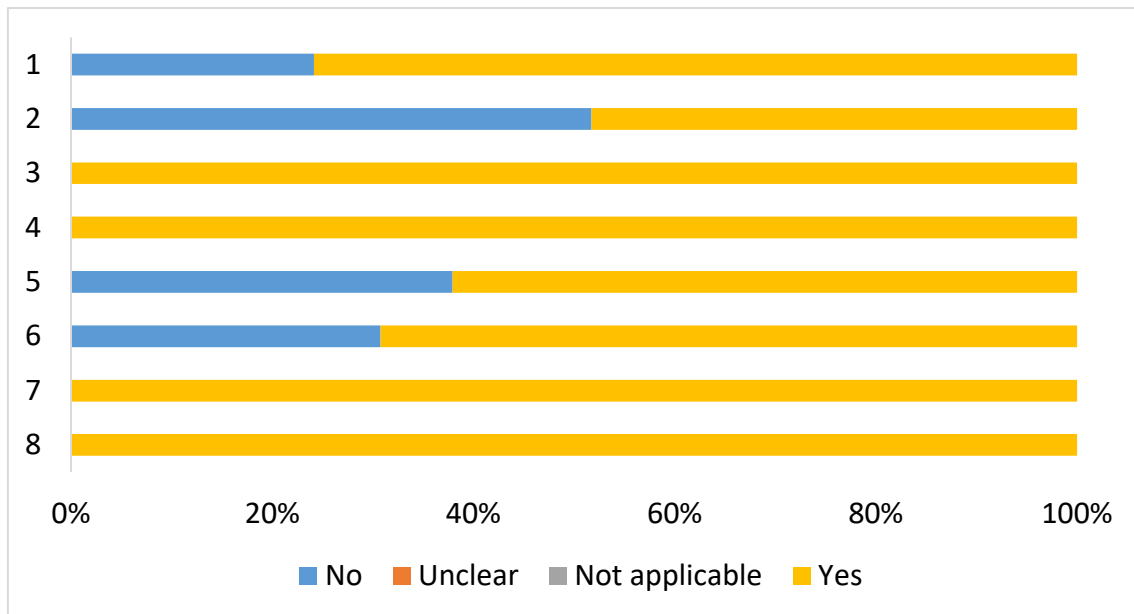


Figure 3 – Risk of bias assessment, according to the Joanna Briggs Institute critical assessment checklist, for cross-sectional studies.

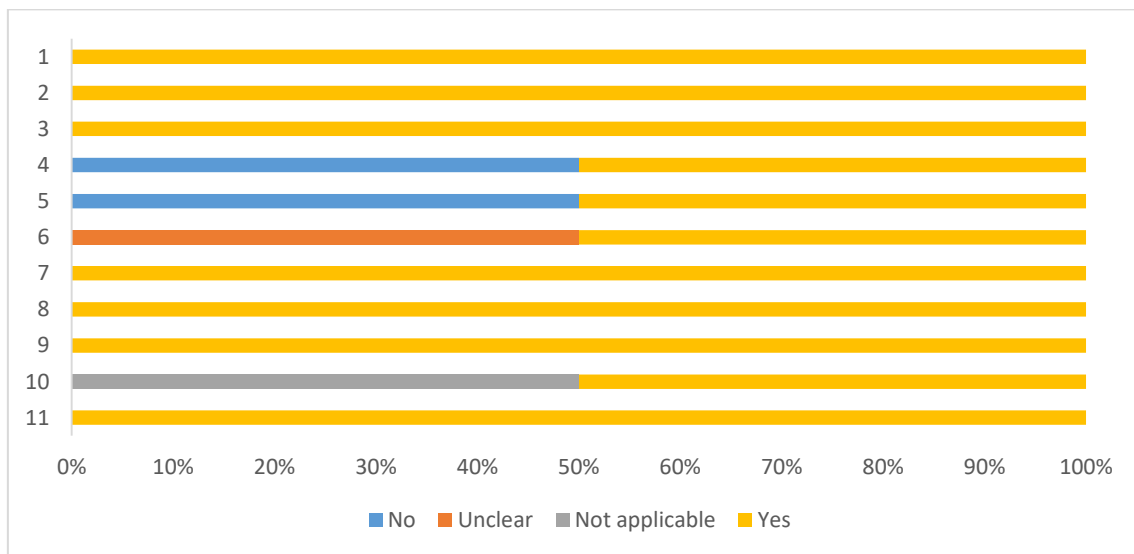


Figure 4 – Risk of bias assessment, according to the Joanna Briggs Institute critical assessment checklist, for cohort studies.

## DISCUSSION

This review presents a systematization of published articles on inflammation and body composition in adolescents, and evidences a strong correlation of the inflammatory markers CRP, leptin and adiponectin with the body fat percentage in adolescents, portrayed by the result of the meta-analysis. Despite the high heterogeneity of the studies, justified by the inclusion of different ethnic populations, as well as by different techniques for assessing body fat, we can consider this result important to describe the relationship between the inflammatory profile of adolescents and adiposity.

Studies have shown that the body fat percentage is associated with the presence of inflammatory markers leptin, adiponectin, CRP and IL-6 in adolescents of both sexes, and that the higher the percentage of fat, the higher the level of these markers. Furthermore, the chance of presenting hyperuricemia is greater in adolescents with a high percentage of body fat.

Obesity, resulting from positive energy balance, is characterized by increased white adipose tissue (WAT), associated with hypertrophy or even hyperplasia of white adipocytes. This abnormal increase in WAT is associated with systemic metabolic changes such as hyperglycemia, insulin resistance (IR) and dyslipidemias. In addition, WAT is currently considered a metabolically active organ, of endocrine nature, responsible for the expression and/or secretion of adipokines and other inflammatory proteins, which act locally or systemically, thus characterizing the inflammation present in excess adiposity<sup>16</sup>.

In the initial periods of excess caloric intake, the organism performs a physiological expansion of WAT with the secretion of acute proinflammatory mediators that will modulate triglyceride deposits in order to avoid ectopic fat accumulation. This process is necessary and physiologically adaptive. However, when a prolonged positive energy balance occurs, obesity progresses and this process is suppressed, resulting in metabolic stress, with a low-grade chronic inflammatory state, with various pathological consequences<sup>55,56</sup>.

Although it is not known exactly what the primary stimulus for inflammation in adipose tissue is, it is known that there are several metabolic processes involved in hypertrophy and hyperplasia in excess of adipose cells resulting from excessive caloric intake. Among these processes, there is fibrosis and mechanical stress caused by the rapid expansion of adipocytes. Also, there are: hypoxia resulting from insufficient



vascularization of the expanding WAT; low oxygenation; the death of adipocytes due to their inability to store the fat and glucose overload; the infiltration of macrophages, which account for 60% of obese adipose tissue cells; as well as the high levels of lipopolysaccharides in the circulation derived from the intestinal microbiota, due to the excess of lipid absorption in the enterocytes and the compromise of the intestinal barrier<sup>55,57,58</sup>.

The expansion of adipose tissue causes inflammatory changes that lead to low-grade systemic inflammation, with increased levels of cytokines. The accumulation of inflammatory cells occurs more due to the accumulation of visceral fat than of subcutaneous fat. This inflammation differs from that normally used against invading hosts of the organism because it is chronic, low-grade, and affects the metabolism of nutrients in adipose, hepatic, muscular and pancreatic tissue. This is because it promotes insulin resistance (IR), which is a link between obesity and inflammation<sup>16</sup>.

The studies presented here showed that the inflammatory markers correlated with a high body fat percentage are IL-6, leptin, CRP and adiponectin. Interleukin 6 (IL-6) is secreted by adipocytes due to excessive lipolysis and an increase in free fatty acids (FFA), so that excess visceral fat increases the levels of this cytokine by 2 to 3 times<sup>59</sup>. It is involved in the processes of carbohydrate and lipid metabolism, leading to hyperinsulinemia, by altering the expression of insulin receptors, and increasing levels of fatty acids and glycerol, by inhibiting lipoprotein lipase and increasing lipolysis<sup>60-62</sup>. In obese adolescents, high concentrations of IL-6 have been a reflection of a proinflammatory and prothrombotic state<sup>63</sup>, being strongly associated with the presence of insulin resistance<sup>64</sup>. Even in eutrophic adolescents, but with a high %BF, IL-6 was correlated with other inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$  and with the development of IR<sup>8</sup>, showing the role of adipose tissue in inflammation.

Leptin, an important adipokine, is encoded by the obesity gene (*ob*) and is involved in the process of regulating food intake. When fat tissue, especially visceral fat, is in excess, there is also an excess of these cytokines and, in response, the body, via the central nervous system, promotes resistance to their action, exacerbating obesity and leading to hyperglycemia and insulin resistance<sup>65</sup>.

In adolescents, leptin has shown a strong correlation with all body fat parameters, mediating the relationship between body adiposity and blood pressure elevation in adolescents of both sexes<sup>66</sup>. In females, there is a greater number of significant correlations between leptin and cardiometabolic risk factors<sup>67</sup>.

Another important adipokine is adiponectin, which has an anti-inflammatory role in tissues, promoting a reduction in IR, liver fibrosis and, consequently, inflammation<sup>68</sup>. Adiponectin in adolescents was correlated with obesity, IR and hyperlipidemia<sup>69</sup>, as well as the presence of metabolic syndrome in these individuals<sup>70</sup>.

C-reactive protein (CRP) is a marker of inflammation synthesized by hepatocytes, and also by adipose, renal, vascular, arterial, macrophages and pulmonary alveoli. It is an acute phase protein involved in the activation of the system, complement and recruitment of phagocytic cells<sup>71,72</sup>. In adolescents, CRP was positively correlated with measures of body and visceral adiposity<sup>63</sup>, and also with IR in adipose tissue<sup>64,73</sup>. This suggests that the increase in CRP occurs due to the inflammatory state of obesity, and may be an important indicator in the diagnosis of cardiovascular and metabolic complications in adolescents<sup>74</sup>.

With regard to uric acid, the end product of purine metabolism, it is considered a marker of chronic inflammation<sup>75</sup> and when elevated, it has been associated with cardiometabolic complications since early ages<sup>76</sup>. In adolescents, insulin, fasting glucose, blood pressure and %BF values have been significantly higher in those with hyperuricemia<sup>77,78</sup>.

It is understood, therefore, that the dysfunction of adipose tissue with an increase in the inflammatory process is the central mechanism for the development of the many metabolic complications resulting from obesity, since it is a tissue that communicates with many other organs, releasing inflammatory molecules that affect the homeostasis of the whole organism<sup>79</sup>. Thus, the analysis of the body fat percentage is necessary to understand the inflammatory profile of adolescents, since the use of BMI in the assessment of nutritional status does not allow the correct identification of fat mass, thus underestimating the prevalence of obesity<sup>7,12-14</sup>. This is so, since more than a quarter of adolescents with a high %BF are classified as eutrophic when using only this index<sup>80</sup>. Thus, given the strong correlation between inflammatory markers and %BF in adolescents, the importance of assessing body composition is reiterated as a form of early intervention useful for acquiring and maintaining current and future health.

This study had limitations. There was no standardization in the method of assessing body composition, considering different procedures. The cross-sectional nature of most studies implies the need for longitudinal analyses, since it does not allow verifying causal relationships and does not consider changes in the concentration of markers due to numerous factors over time. As strengths, it is believed that this is the first

study to present a review on the subject specifically for adolescents, highlighting the novelty of this study in systematizing, through meta-analysis, the correlation of inflammatory markers with the percentage of body fat in these individuals. In addition, the studies included in this review were conducted with different populations, in 12 countries on different continents, evidencing the consistency of the data. Furthermore, the PRISMA Guideline was strictly followed to conduct this study and the IJB assessment tool confirmed the low risk of bias of the studies selected to compose the review.

## **CONCLUSION**

This meta-analysis showed a significant correlation between high levels of leptin and CRP, and low levels of adiponectin, with body fat percentage in adolescents of both sexes. The studies also showed that high levels of IL-6 and uric acid are associated with excess adiposity in these individuals. This highlights the need to routinely assess the body composition of adolescents, in order to identify those who have excess body fat, since they may present, at this stage of life, with chronic inflammation. This, in turn, may be the basis for the development of cardiometabolic diseases in adolescence, with maintenance or worsening in adulthood. This is especially important in the context of public health, in order to direct disease prevention and health promotion actions.

**Acknowledgments:** The authors thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES, Brazil), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG, Brazil) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil).

### **Authors Contribution:**

ARFR was responsible for conducting the review, and together with NSM, carried out the process of searching, selecting and evaluating the articles included. ARFR, NSM and FMA analyzed the data, wrote the article and were responsible for the content. DCM, PFP, MCGP, SCCF and SEP participated in the critical review of the article. All authors read and approved the final manuscript.

## **REFERENCES**

- 1- World Health Organization (WHO). Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector: Issues in adolescent health and development. *Geneva: WHO*, 2005.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Proteger e cuidar da saúde de adolescentes na atenção básica. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – 2. ed. - *Brasília: Ministério da Saúde*, 2018. 233p.
- 3- Priore SE, Faria FR, Franceschini SCC. Adolescência. In: Priore, S. E. *et al.*, *Nutrição e Saúde na Adolescência*, Editora Rúbio, Ed. 1, Rio de Janeiro, p. 1-7, 2010.
- 4- Flores LS, Gaya AR, Petersen RDS. Tendência do baixo peso, sobrepeso e obesidade de crianças e adolescentes brasileiros. *Jornal de Pediatria*. 2013; 89(5): 456-461.
- 5- Barbalho EV, Pinto FJM, Silva FR, Sampaio RMM, Dantas DSG. Influência do consumo alimentar e da prática de atividade física na prevalência do sobrepeso/obesidade em adolescentes escolares. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 12-23, 2020.
- 6- Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975-2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627-42.
- 7- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Jimenez FL. *et al.* The concept of normal weight obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; 56(4): 426-433.
- 8- Carvalho GQ, Pereira PF, Serrano HMS, Franceschini SCC, Paula SO, Priore SE, Peluzio MCG. Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, v. 35, n. p.464-470, 2010.
- 9- Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. 2010; 95: 464-472.
- 10- Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Cardiology in the Young*. 2012; 22: 162-169.
- 11- Bragança MLBM, Oliveira JMF, Batalha MA, Boguea EG, Coelho CCNS, Kac G, Silva AAM. Assessment of blood biomarkers in adolescents classified by body mass index and body fat percentage. *Cad Saude Publica*. 2020; 36(6).

- 12- Wu AJ, Shiman SLR, Tavers EM, Oken E, Hivert MF. Associations of DXA-measured abdominal adiposity with cardio-metabolic risk and related markers in early adolescence in Project Viva. *Pediatric Obesity*. 2020; 1270.
- 13- Hermoso AG, Sobrinho CA, Villalba GEC, Jiménez NMG, Izquierdo M, Bautista JEC, Vélez RR. Normal-weight obesity is associated with poorer cardiometabolic profile and lower physical fitness levels in children and adolescents. *Nutrients*. 2020; 12(1171).
- 14- Cota BC, Suhett LG, Leite NN, Pereira PF, Ribeiro SAV, Franceschini SCC. Cardiometabolic risk and health behaviours in adolescents with normal-weight obesity: a systematic review. *Public Health Nutrition*, Feb. 2021.
- 15- Pettersson-Pablo P, Nilsson T, Brelmer LH, Wenniof AH. Body fat percentage is more strongly associated with biomarkers of low-grade inflammation than tradition cardiometabolic risk factors in healthy young adults – the Lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2019; 79(3): 182-187.
- 16- Unamuno X, Ambrosi JG, Rodríguez A, Becerril S, Fruhbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018; 48.
- 17- Pettersson-Pablo P, Cao Y, Backstrom T, Nilsson TK, Wennlof AH. Body fat percentage and CRP correlates with a composite score of vascular risk markers in healthy, young adults – The lifestyle, biomarkers, and atherosclerosis (LBA) study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020; 20(77).
- 18- Christen T, Trompet S, Rensen PCN, Dijk KWV, Lamb HJ, Jukema JW. *et al*. The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2019; 29: 728-735.
- 19- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. *et al*. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 20- Harrer MPC, Furukawa TE, Ebert DD. Chapter 4 Pooling Effect Sizes. *Doing Meta-Analysis in R*. Taylor & Francis eBooks; 2021. 1–500 p. Available from: [https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing\\_Meta\\_Analysis\\_in\\_R/pooling-es.html#pooling-cor](https://bookdown.org/MathiasHarrer/Doing_Meta_Analysis_in_R/pooling-es.html#pooling-cor)
- 21- Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: A practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov; 22(4):153–60.
- 22- Baujat B, Mahé C, Pignon J-P, Hill C. A graphical method for exploring heterogeneity in meta-analyses: application to a meta-analysis of 65 trials. *Stat Med*. 2002 Sep 30; 21(18): 2641–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.1221>

- 23- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfec R, et al. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. In *JBI Manual for Evidence Synthesis*. 2020. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>
- 24- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017, 358: 4008
- 25- Arsalian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AI, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism*. 1998; 47(3): 309-312.
- 26- Zhang S, Liu X, Brickman Wj, Christoffel KK, Zimmerman D, Tsai HJ. et al. Association of plasma leptin concentrations with adiposity measurements in rural Chinese adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab.*, 2009; 94(9): 3497-3504.
- 27- Brandão CMA, Lombardi MT, Nishida SK, Hauache OM, Vieira JGH. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003; 36(10): 1293-1296.
- 28- Coutinho PR, Leite N, Lopes WA, Silva LR, Consentino CM, Araújo CT. et al. Association between adiposity indicators, metabolic parameters and inflammatory markers in a sample of female adolescents. *Arch Endocrinol Metab*. 2015; 59(4): 325-335.
- 29- Menezes AMB, Oliveira PD, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Assunção MCF, Rodrigues LT. et al. Association between interleukin-6, c-reactive protein and adiponectin with adiposity: Findings from the 1993 pelotas (Brazil) birth cohort at 18 and 22 years. *Cytokine*. 2018; 110:44-51.
- 30- Miranda VPN, Amorim PRS, Bastos RR, Canabrava KLR, Júnior MVM, Faria FR, et al. Association of lifestyle and body composition on risk factors of cardiometabolic diseases and biomarkers in female adolescents. *Mediators of Inflammation*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/9170640>
- 31- Sodre MLG, Ferreira AS, Ferreira AC, Silva ACS, Sá CMA, Filho, CAD et al. Relação entre concentrações séricas de ácido úrico, resistência insulínica e alterações metabólicas em adolescentes. *J Bras Patol Med Lab*. 2021; 57: 1-7.
- 32- Caballero AE, Santos-Bousquet K, Osorio-Robles L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S, et al. Overweight latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31:576-582.
- 33- McVean JJF, Carrel AL, Eickhoff JC, Allen DB. Fitness level and body composition are associated with inflammation in non-obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2009; 22: 153-159.

- 34- Karen PH, Li KE, Yanbin D, Jennifer F, Inger SJ, Dehuang G, Haidong Z. Sex dimorphisms in inflammatory markers and adiposity in African American youth. *Int J Pediatr Obes.* 2010; 5(4).
- 35- Bundy V, Johnson M, Gutin B, Zhu H, Jorgensen IS, Dong Y. Adiponectin moderates the relationship between adiposity and leptina in adolescents regardless of gender or race. *J Pediatr Endocr Met.* 2011; 24(3): 119-124.
- 36- Huang KC, Lue BH, Y RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, Yang WS. Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obes Res.* 2004; 12: 119 –124.
- 37- Huang KC, Lin RCY, Normas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Internation Journal of Obesity.* 2004; 28: 470-475.
- 38- Wu YK, Chu NF, Huang YH, Syu JT, Chang JB. BMI, body fat mass and plasma leptin level in relation to cardiovascular diseases risk factors among adolescents in Taitung. *Obesity Research & Clinical Practice.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2015.08.009>
- 39- Kuo KL, Chen HM, Hsioa SH, Chu D, Huang SJ, Huang KC, Huang CY. The relationship between anthropometric factors and hyperuricemia in adolescent athletes. *Obesity Research & Clinical Practice.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.03.012>
- 40- Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, Luthra K. Adiponectin, insulin resistance, and c-reactive protein in postpubertal Asian Indian adolescents. *Metabolism.* 2004; 53(10): 1336-1341.
- 41- Warnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, et al, Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescents population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 505-512.
- 42- Schoppen S, Riestra P, Anguita AG, Simón LL, Cano B, Oya I, et al. Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(5): 707-711.
- 43- Kelishadi R, Shafiri M, Khosravi A, Adeli Kç. Relationship between c-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clinical Chemistry.* 2007; 53(3): 456-464.
- 44- Mirhosseini NZ, Shahar S, Mmedsci S, Mobarhan MG, Parizadeh MR, Yusoff NAM, Shakeri MT. Body fat distribution and its association with cardiovascular risk factors in adolescent Iranian Girls. *Iran J Pediatr.* 2012; 22(2): 197-204.
- 45- Stylianou C, Tsinopoulou AG, Garmakiotis D, Rousso I, Karamouzis M, Koliakos G, Arvanitakis SN. Gherelin and leptin levels in obese adolescents.

- Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones*. 2007; 6(4): 295-303.
- 46- Blogowska A, Gorska IR, Swiniarska BK. Body Composition, dehydroepiandrosterone sulfate and leptin concentrations in girls approaching menarche. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2005; 18: 975-983.
- 47- Plonka M, Morys AT, Adamski P, Suder A, Bielanski W, Dobrzanska MJ. et al. Association of the physical activity with petin blood serum level, body mass indices and obesity in schoolgirls. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2011; 62(6): 647-656.
- 48- 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.
- 49- Zeelie A, Moss SJ, Kruger HS. The relationship between body composition and selected metabolic syndrome markers in black adolescents in South Africa: The PLAY study. *Nutrition*. 2010; 26: 1058-1064.
- 50- Bugge A, El-Naaman B, McMurray RC, Froberg K, Nielsen CH, Muller K, Andersen LB. Inflammatory markers and clustered cardiovascular disease risk factors in Danish adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012; 78: 288-296.
- 51- Wen X, Pekkala S, Wang R, Wiklund P, Feng, Cheng SM. Does systemic low-grade inflammation associate with fat accumulation and distribution? A 7-year follow-up study with peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4): 1411-1419.
- 52- Hinriksdóttir G, Tryggvadóttir A, Olafasdóttir AS, Arngrimsson AS. Fatness but not fitness relative to the fat-free mass is related to c-reactive protein in 18 year-old adolescents. *PLoS ONE*. 2015; 10(6).
- 53- Agostinis-Sobrinho C, Vicente SECF, Kievsiene J, Lopes L, Dâmaso AR, Norkiene S et al. High levels of adiponectin attenuate the detrimental association of adiposity with insulin resistance in adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.02.011>
- 54- World Health Organization (WHO). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007.
- 55- Villarroya F, Cereijo R, Navarro, AG, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *Journal of Internal Medicine*, v. 284, p.492-504, 2018.
- 56- Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechenisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017; 127: 1-4.



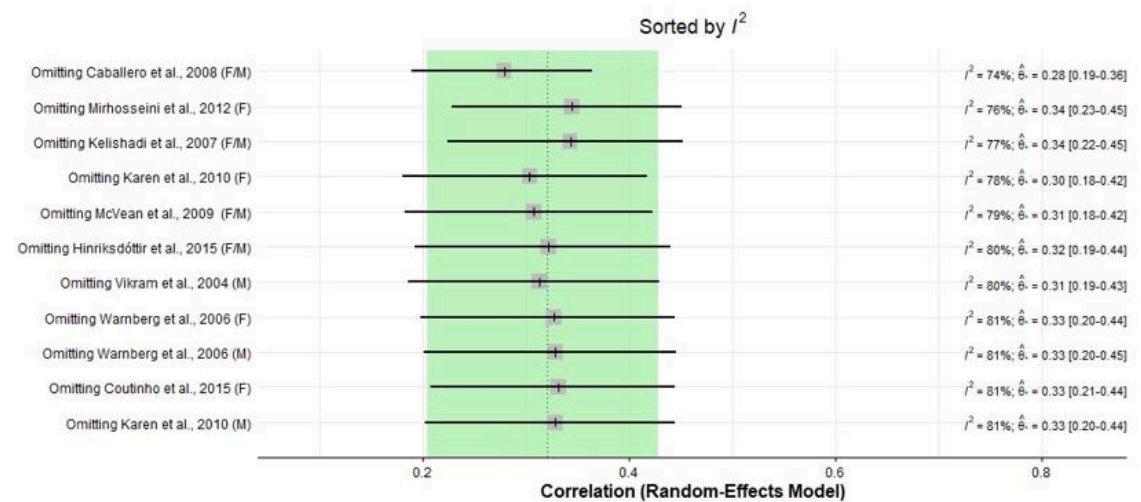
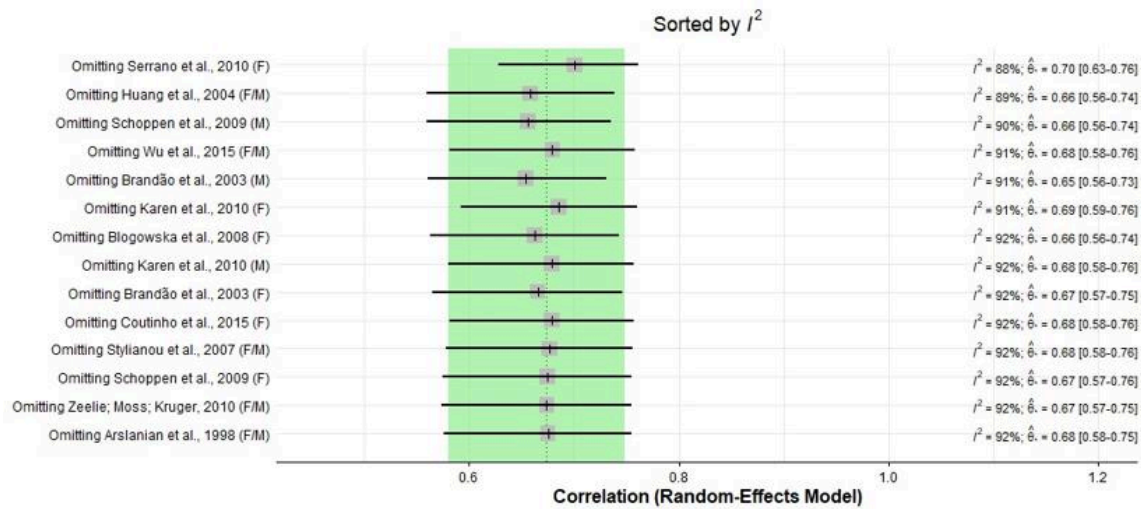
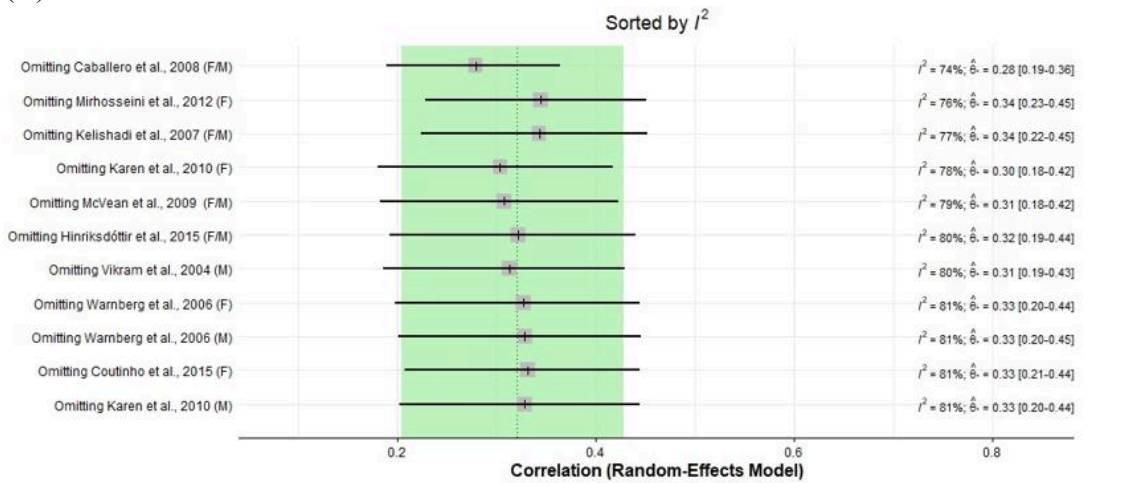
- 57- Carrobio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose tissue function and expandability as determinants of lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 960: 161-86.
- 58- Lempesis IG, Meijel RLJV, Manolopoulos KN, Goossens GH. Oxigenation of adipose tissue: A human perspective. *Acta Physiologica.* 2020; 228(13298).
- 59- Chait A, Hartigh LJD. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7(22).
- 60- Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006; 369(1): 1-16.
- 61- Rexrode KM, Pradhan A, Manson J, Buring JE, Ridker PM. 2003. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003; 13 (10): 674-682.
- 62- Haddy N, Sass C, Droesch S, et al. IL-6, TNF- $\alpha$  and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis.* 2003; 170 (2): 277-283.
- 63- Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S. et al. 2010. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (3): 1-60-1068.
- 64- Bogacka BG, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebela A, Walczak M. 2005. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Endocrinol Lett* 26 (5): 473-479.
- 65- Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, Colina I, Ambrosi JG. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients*, v. 11, n. 454, 2019.
- 66- Fujita Y, Kouda K, Ohara K, Nakamura H, Masauki I. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure. *Medicine*, v. 98, n. 12, p. 1-5, 2019.
- 67- Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF, Alves JGB. et al. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 50, p. 707-712, 2014.
- 68- Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)*, v. 11, n. 1, p. 8-20, 2012.
- 69- Gilardini L, McTernan PG, Girola A, Silva NF, Alberti L, Kumar S, Invitti C. et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis*, v. 189, p. 401-407, 2006.

- 70- González M, Bibiloni MDM, Pons A, Llompart I, Tur JA. 2012. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Nutr* 66: 1141-1145.
- 71- Abdellaoui A, Al-Khaffa FH. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, v. 34, p. 18-22, 2007.
- 72- Raposeiras SR, Pardal CB, Caminã FR, Sanchez RO, Castro EA, Dobarro BP. *et al.* High-sensitivity C-reactive protein predicts adverse outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome regardless of GRACE risk score, but not after ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev. Port. Cardiol.*, Lisboa, v. 32, n. 2, 2013.
- 73- Hagman E, Besor O, Hershkop K. Relation of the degree of obesity in childhood to adipose tissue insulin resistance. *Acta Diabetologica*, v. 56, p. 219-226, 2019.
- 74- Rocha ARF, de S Morais N, Priore SE, do C C Franceschini S. Inflammatory Biomarkers and Components of Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review. *Inflammation*. 2021 Sep 21. doi: 10.1007/s10753-021-01549-1. Epub ahead of print. PMID: 34546513.
- 75- Leyva S, Anker, SD, Godslan IF, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ. *et al.* Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation. 1998. *European Heart Journal*, 19, 1814-1822.
- 76- Coutinho, T. A. *et al.* Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens.*, v.20, n. 1, p. 83-89, 2007.
- 77- Foster, C.; Smith, L.; Alemzadeh R. Excess sérum uric acid is associated with metabolic syndrome in obese adolescent patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2020; 19: 535-543.
- 78- Moulin-Mares SRA, Oliosá PR, Faria ER, Zago MPG, Mill JG. Association of uric acid with cardiovascular risk in Brazilian children and adolescents. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2021; 31: 314-321.
- 79- Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisao P, Raciti GA. *et al.* Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20(9).
- 80- Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes*. 2015; 10: 234-244.

## Appendix I – Search Terms for Review.

SEARCH	STRATEGY BASE
PUBMED	("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescents"[Title/Abstract] OR "Adolescence"[Title/Abstract] OR "teen"[Title/Abstract] OR "teenager"[Title/Abstract] OR "youth"[Title/Abstract]) AND ("body composition"[MeSH Terms] OR "body compositions"[Title/Abstract] OR "body fat distribution"[MeSH Terms] OR "body fat patterning"[Title/Abstract] OR "adipose tissue"[MeSH Terms] OR "abdominal fat"[MeSH Terms] OR "body fat"[Title/Abstract] OR "abdominal fat"[Title/Abstract] OR "subcutaneous fat"[MeSH Terms] OR "adiposity"[MeSH Terms] OR "intra abdominal fat"[MeSH Terms] OR "visceral fat"[Title/Abstract] OR "subcutaneous fat, abdominal"[MeSH Terms]) AND ("cytokines"[MeSH Terms] OR "c reactive protein"[MeSH Terms] OR "hsCRP"[Title/Abstract] OR "high sensitivity C-reactive protein"[Title/Abstract] OR "leptin"[MeSH Terms] OR "interleukins"[MeSH Terms] OR "adiponectin"[MeSH Terms] OR "tumor necrosis factor alpha"[MeSH Terms] OR "inflammation"[Title/Abstract] OR "inflammatory markers"[Title/Abstract] OR "inflammatory biomarkers"[Title/Abstract])
SCOPUS	( TITLE-ABS-KEY ( <i>adolescent</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>adolescence</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>teenager</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>body</i> AND <i>fat</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>body</i> AND <i>fat</i> AND <i>percentage</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>body</i> AND <i>fat</i> AND <i>distribution</i> ) AND TITLE-ABS-KEY ( <i>cytokines</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>c</i> AND <i>reactive</i> AND <i>protein</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>leptin</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>interleukins</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>tumor</i> AND <i>necrosis</i> AND <i>factor</i> AND <i>alpha</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>adiponectin</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>acid</i> AND <i>uric</i> ) OR TITLE-ABS-KEY ( <i>inflammatory</i> AND <i>markers</i> ) )
COCHRANE	"adolescent" OR "adolescents" OR "Adolescence" OR "teen" OR "teenager" OR "youth" in Title Abstract Keyword AND "body composition" OR "body compositions" OR "body fat distribution" OR "body fat patterning" OR "adipose tissue" OR "abdominal fat" OR "body fat" OR "abdominal fat" OR "subcutaneous fat" OR "adiposity" OR "intra abdominal fat" OR "visceral fat" OR "subcutaneous fat, abdominal" in Title Abstract Keyword AND "cytokines" OR "c reactive protein" OR "hsCRP" OR "high sensitivity C-reactive protein" OR "leptin" OR "interleukins" OR "adiponectin" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "uric acid" OR "inflammation" OR "inflammatory markers" OR "inflammatory biomarkers" in Title Abstract Keyword - in Trials (Word variations have been searched)
EMBASE	('adolescent':ab,ti OR 'adolescents':ab,ti OR 'adolescence':ab,ti OR 'teen':ab,ti OR 'teenager':ab,ti OR 'youth':ab,ti) AND ('body composition':ab,ti OR 'body compositions':ab,ti OR 'body fat distribution':ab,ti OR 'body fat patterning':ab,ti OR 'adipose tissue':ab,ti OR 'body fat':ab,ti OR 'abdominal fat':ab,ti OR 'subcutaneous fat':ab,ti OR 'adiposity':ab,ti OR 'intra abdominal fat':ab,ti OR 'visceral fat':ab,ti OR 'subcutaneous fat, abdominal':ab,ti) AND ('cytokines':ab,ti OR 'c reactive protein':ab,ti OR 'hscrp':ab,ti OR 'high sensitivity c-reactive protein':ab,ti OR 'leptin':ab,ti OR 'interleukins':ab,ti OR 'adiponectin':ab,ti OR 'tumor necrosis factor alpha':ab,ti OR 'uric acid':ab,ti OR 'inflammation':ab,ti OR 'inflammatory markers':ab,ti OR 'inflammatory biomarkers':ab,ti)
SCHOLAR GOOGLE	("adolescent" OR "adolescents" OR "Adolescence" OR "teen" OR "teenager") AND ("body composition" OR "body compositions" OR "adipose tissue" OR "body fat" AND "cytokines" OR "c reactive protein" OR "hsCRP" OR "high sensitivity C-reactive protein" OR "leptin" OR "interleukins" OR "adiponectin" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "uric acid" OR "inflammation" OR "inflammatory markers" OR "inflammatory biomarkers")
PROQUEST	("adolescent" OR "adolescents" OR "Adolescence" OR "teen" OR "teenager") AND ("body composition" OR "body compositions" OR "adipose tissue" OR "body fat" AND "cytokines" OR "c reactive protein" OR "hsCRP" OR "high sensitivity C-reactive protein" OR "leptin" OR "interleukins" OR "adiponectin" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "uric acid" OR "inflammation" OR "inflammatory markers" OR "inflammatory biomarkers")

**Appendix II - Graph of influence of studies for Leptin (A), CRP (B) and Adiponectin (C).**



### Appendix III

#### A. Risk of bias for each individual study assessed by the Joanna Briggs Institute Critical Assessment Checklist for Cross-sectional Studies.

Studies	Criteria							
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*
Agostinis-Sobrinho et al. 2020 <sup>53</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Arslanian et al., 1998 <sup>25</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bragança et al., 2020 <sup>11</sup>	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y
Brandão et al., 2003 <sup>27</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bugge et al., 2012 <sup>50</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bundy et al., 2011 <sup>35</sup>	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y
Caballero et al., 2008 <sup>32</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Coutinho et al., 2015 <sup>58</sup>	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y
Hinriksdóttir et al 2015 <sup>52</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Huang et al., 2004 <sup>36</sup> (Adiponectin)	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Huang et al., 2004 <sup>37</sup> (Leptin)	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y
Karen et al., 2010 <sup>34</sup>	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kelishadi et al., 2007 <sup>43</sup>	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kruger; Pretorius; Schutte, 2010 <sup>48</sup>	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y
Kuo et al., 2021 <sup>39</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
McVean et al., 2009 <sup>33</sup>	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Menezes et al., 2018 <sup>29</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Miranda et al., 2020 <sup>30</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mirhosseini et al., 2012 <sup>44</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Plonka et al., 2011 <sup>47</sup>	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Schoppen et al., 2010 <sup>42</sup>	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Serrano et al., 2010 <sup>9</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Sodré et al., 2020 <sup>31</sup>	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Stylianou et al., 2007 <sup>45</sup>	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Vikram et al., 2004 <sup>40</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zhang et al., 2022 <sup>26</sup>	N	N	Y	Y	Y	N	Y	Y
Warnberg et al., 2006 <sup>41</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wu et al., 2015 <sup>38</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zeelie; Moss; Kruger, 2010 <sup>49</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Y: Yes; N: No.

1\* Criteria for inclusion in the sample clearly defined

2\* Study subjects and the setting described in detail

3\* Exposure measured in a valid and reliable way

4\* Objective and standard criteria for measurement

5\* Confounding factors identified

6\* Strategies to deal with confounding factors

7\* Outcomes measured in a valid and reliable way

8\* Appropriate statistical analysis

#### B. Risk of bias for each individual study assessed by the Joanna Briggs Institute Critical Assessment Checklist for Cohort Studies.

Studies	Criteria										
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*
Blogoswska et al., 2005 <sup>46</sup>	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	NA	Y
Wen et al., 2014 <sup>51</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y

Y: Yes; N: No; NA: Not Applicable; U: Unclear.

- 1\* Were the two groups similar and recruited from the same population?  
 2\* Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?  
 3\* Was the exposure measured in a valid and reliable way?  
 4\* Were confounding factors identified?  
 5\* Were strategies to deal with confounding factors stated?  
 6\* Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?  
 7\* Were the outcomes measured in a valid and reliable way?  
 8\* Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?  
 9\* Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?  
 10\* Were strategies to address incomplete follow up utilized?  
 11\* Was appropriate statistical analysis used?

#### Appendix IV

AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.

<p><b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b></p>		
<p>For Yes:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Population</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</p>	<p>Optional (recommended)</p> <p><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> s</p> <p>No</p>
<p><b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b></p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</p>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <p><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></p> <p><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</p> <p><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial</p> <p><input type="checkbox"/> YesNo</p>
<p><b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b></p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <p><input type="checkbox"/> <i>Explanation for</i> including only RCTs</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including only NRSI</p> <p><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for</i> including both RCTs and NRSI</p>		
<p><b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b></p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</p>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists /bibliographies of included studies</p> <p><input type="checkbox"/> searched trial/study registries included/consulted content experts in the field where relevant, searched for grey literature</p> <p><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Partial</p> <p><input type="checkbox"/> YesNo</p>

<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.	<input type="checkbox"/> No	
<b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input checked="" type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.	<input type="checkbox"/> No	
<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes
		<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input checked="" type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes
<input checked="" type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input checked="" type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input checked="" type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>		
<b>RCTs</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB from:	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input checked="" type="checkbox"/> Includes only NRSI
<b>NRSI</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input checked="" type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes
		<input type="checkbox"/> No
		<input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>		

For Yes	<input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>		
<b>RCTs</b>		
For Yes:	<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>For NRSI</b>		
For Yes:	<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b>		
For Yes:	<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b>		
For Yes:	<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>		
For Yes:	<input checked="" type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input checked="" type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>		
For Yes:	<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted



**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR  | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No             |

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Marcadores inflamatórios relacionados à inflamação crônica, e os fatores de risco cardiometabólico, que por muito tempo foram tratados como sendo complicações apenas de adulto, têm sido encontrados com frequência entre os adolescentes de ambos os sexos. Nesses indivíduos, o percentual de gordura corporal em excesso está relacionado com a alterações nos níveis de marcadores inflamatórios, especialmente com o aumento de leptina, PCR, ácido úrico e IL-6, e a redução de adiponectina. Ainda, os marcadores inflamatórios também se relacionam com aos componentes da síndrome metabólica (resistência insulínica, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia) nos adolescentes, agravando o quadro de saúde desses.

Compreende-se então a necessidade de se avaliar a composição corporal em adolescentes na prática clínica como forma de proteção à saúde, a fim de identificar aqueles que apresentam maior percentual de gordura, uma vez que, mesmo com peso normal, podem apresentar inflamação e fatores de risco cardiometabólico, com risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares e metabólicas nessa fase da vida, que podem se manter, ou mesmo se agravar na vida adulta.

Espera-se que os resultados aqui apresentados colaborem para que se estabeleça consenso de que alterações cardiometabólicas e inflamação crônica podem estar presentes desde idades precoces, e devem, portanto, ser consideradas nos serviços de atenção à saúde e nutrição do adolescente para o direcionamento de condutas adequadas. Destaca-se ainda, a necessidade de que novos estudos, especialmente de delineamento longitudinal, sejam desenvolvidos para melhor compreender o comportamento dos adolescentes, sobretudo os eutróficos que apresentem excesso de gordura corporal, frente a essas condições e, até mesmo, na definição de pontos de corte de marcadores inflamatórios, específicos para essa população.