

Complicanze cardiovascolari dell'obesità

Cardiovascular complications of obesity

Teresa Cascella¹, Francesco Giallauria², Domenico Tafuri³, Gaetano Lombardi¹,
Annamaria Colao¹, Carlo Vigorito², Francesco Orio^{1,4}

ABSTRACT: *Cardiovascular complications of obesity. T. Cascella, F. Giallauria, D. Tafuri, G. Lombardi, A. Colao, C. Vigorito, F. Orio.*

Obesity is one of the major coronary risk factor representing an increasingly important worldwide health problem. The increased prevalence of obesity among younger population is likely to have long-term implications for cardiovascular disease (CVD). Obesity plays a central role in the insulin resistance syndrome and contributes to increase the risk of atherosclerotic CVD. The present review will examine the relationships among cardiovascular risk factors during

the childhood-adolescence-adulthood transition. In fact, the relationship between obesity (especially visceral obesity) and CVD appears to develop at a relatively young age.

The foremost physical consequence of obesity is atherosclerotic cardiovascular disease and polycystic ovary syndrome represents an intriguing example of obesity-related cardiovascular complications affecting young women.

Keywords: obesity, cardiovascular risk, polycystic ovary syndrome.

Monaldi Arch Chest Dis 2006; 66: 270-274.

¹ Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare & Clinica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli.

² Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Area Funzionale di Riabilitazione Cardiologica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli.

³ Metodi e Didattiche delle Attività Sportive, Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi "Parthenope", Napoli.

⁴ Endocrinologia, Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi "Parthenope", Napoli.

Corresponding author: Dr Francesco Orio. Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare & Clinica, Università degli Studi di Napoli Federico II, Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli, Italy; Endocrinologia, Facoltà di Scienze Motorie, Università di Napoli "Parthenope", Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli, Italy; E-mail address: francescoorio@virgilio.it

Definizione di obesità e rapporti con il cuore

L'obesità è un importante problema sanitario in aumento in tutto il mondo, interessando circa il 15-30% della popolazione in Europa e nel Nord America [1].

In accordo con le linee guida del National Institute of Health, sovrappeso ed obesità vengono definiti sulla base dell'indice di massa corporea (body mass index BMI), che è dato da: peso corporeo in chilogrammi diviso per l'altezza in metri quadrati ed in particolare il sovrappeso è definito da un BMI compreso tra 25 e 29 Kg/m² e l'obesità da un BMI >30 Kg/m² [2]. Il BMI non considera la distribuzione del grasso corporeo e a causa della relazione tra obesità addominale con malattia cardiovascolare (cardiovascular disease, CVD) e con altri fattori di rischio metabolici, nella pratica clinica è utile misurare, in aggiunta al BMI, la circonferenza vita o il rapporto vita-fianchi (waist to hip ratio, W/H). L'obesità addominale è definita come una circonferenza vita di 102 cm o più negli uomini e di 88 cm o più nelle donne o da un W/H ratio >0.90 negli uomini e >0.85 nelle donne [2, 3].

La circonferenza vita potrebbe essere utile nella pratica clinica per la determinazione della risposta del bambino o dell'adolescente alle misure di controllo del peso. Negli studi epidemiologici potrebbe essere usata per caratterizzare una popolazione in

termini di distribuzione addominale del grasso e per determinare la prevalenza dei fattori di rischio. Al momento, tuttavia, la circonferenza vita non può essere utilizzata per definire un bambino come ad alto o a basso rischio.

Nonostante le misure di intervento, l'incidenza dell'obesità continua ad aumentare rapidamente, assumendo proporzioni epidemiche [4, 5]. Tale tendenza sembra essere correlata alla diffusione della tipica dieta occidentale con utilizzo di cibo a basso costo, consumato in fretta ed in porzioni troppo grandi, ricco di grassi e calorie; o anche legato a lavori sedentari ed alla diminuzione dell'attività fisica [2]. I dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) hanno dimostrato che la prevalenza del sovrappeso e dell'obesità è aumentata per entrambi i sessi a tutte le età ed in tutti i gruppi razziali; in un'indagine del 1988-1994 ed in un'altra del 1999-2000 la prevalenza del sovrappeso è aumentata dal 4% al 15.3% tra i bambini, dal 5% al 15% tra gli adolescenti e dal 55.9% al 64.5% tra gli adulti [4, 5].

Considerando che l'American Heart Association ha classificato l'obesità come il maggior fattore di rischio per malattia cardiaca coronarica, essa ha probabilmente implicazioni a lungo termine per la CVD negli anni a venire. È stato infatti dimostrato che l'obesità nei bambini è un forte predittore di obesità in età adulta [7], anche se l'Harvard Growth Study ha

dimostrato che il sovrappeso nell'adolescenza predispone ad una serie di effetti negativi sulla salute indipendentemente dal peso in età adulta [8].

L'obesità è un fattore predisponente allo sviluppo di diabete mellito tipo II, di ipertensione, dislipidemia, osteoartrite, alcuni tipi di cancro e CVD [2]. In particolare l'obesità viscerale è correlata ad una serie di fattori che costituiscono la sindrome metabolica e che rappresentano fattori di rischio indipendenti per CVD, come l'insulino-resistenza, la dislipidemia aterogenica e l'ipertensione [9, 10]. L'obesità è inoltre associata a fattori di rischio cardiovascolare meno convenzionali quali l'ipercoagulabilità, la disfunzione endoteliale e l'infiammazione [9, 11, 12].

È dimostrato che l'adipe oltre ad essere un semplice deposito per le calorie in eccesso rappresenti un tessuto biologicamente attivo che produce messaggeri chimici (adiponectina, resistina, angiotensina-2, TNF- α ed interleuchine) che potrebbero influire sui fattori di rischio per CVD [13]. Gli adipociti sono in grado di secernere un largo gruppo di peptidi e citochine, compresi prostaglandine ed ormoni steroidei androgeni ed estrogeni. A questo proposito il tessuto adiposo non è solo un importante deposito di energia ma anche un attivo organo endocrino che influisce sulla funzione cardiovascolare e metabolica, sulla fertilità e sulla maturazione sessuale.

In tale prospettiva ci proponiamo di approfondire il rischio cardiovascolare, che rappresenta una tra le principali complicanze e conseguenze dell'obesità.

Obesità e rischio cardiovascolare: dall'infanzia all'età adulta

Sulla base del significativo impatto che la CVD ha nell'adulto nelle società occidentalizzate, risulta fondamentale esaminare le relazioni tra fattori di rischio cardiovascolare nel passaggio infanzia-adolescenza-età adulta, che è verosimilmente il punto cruciale nello sviluppo di rischio CV. Questo potrebbe dare un'importante informazione sulle relazioni eziologiche tra gli indicatori precoci della sindrome da insulino-resistenza, il diabete tipo II e l'instaurarsi del rischio nella prima fase dell'età adulta.

Molti studi hanno dimostrato che l'obesità tende a ripresentarsi nel corso della vita, così una volta che un bambino diventa grasso, è molto probabile che ritorni ad essere grasso anche più avanti negli anni, maschio o femmina che sia, anche se l'entità di tale rischio dipende dalle misure utilizzate e dalla durata dello studio [14].

L'aterosclerosi cardiovascolare è la prima causa di morte nella popolazione adulta nelle società occidentali [15], ma è stato dimostrato che i processi patologici ed i fattori di rischio associati con il suo sviluppo hanno inizio nell'infanzia [16]. Questo studio, chiamato Bogalusa Study in Louisiana [16], ha fornito dettagliate informazioni sui fattori di rischio cardiovascolare nell'infanzia e la loro persistenza nell'età adulta [17]. In questo studio il sovrappeso durante l'adolescenza era associato con un aumento dell'ipertensione di 8.5 volte, un aumento della prevalenza di valori elevati di colesterolo totale di 2.4

volte, un aumento dei valori di colesterolo LDL di 3 volte ed una riduzione dei valori di colesterolo HDL in età adulta, tra 27 e 31 anni [18]. In modo simile lo studio Muscatine condotto nello Iowa ha dimostrato che l'obesità dell'adolescente è associata con più alti livelli di colesterolo totale ed LDL in età adulta, specialmente negli uomini [19].

Molti studi hanno mostrato la correlazione tra incremento ponderale nell'infanzia e un conseguente aumento dei fattori di rischio cardiovascolare nei cittadini Afro-Americani [20] e nelle popolazioni in Finlandia [21]. I dati finlandesi suggeriscono che i vari fattori di rischio cardiovascolare in età adulta, compresi ipertensione, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo HDL ed iperinsulinemia a volte riferiti alla sindrome metabolica, sono molto comuni tra gli adulti obesi che lo erano anche da ragazzi.

L'obesità negli adulti è frequentemente associata con l'ipertensione e lo stesso sembra avvenire tra i ragazzi; in questi ultimi infatti i valori della pressione sanguigna a riposo sono correlati con le misure della circonferenza vita e delle pliche cutanee [22]. Misurazioni della pressione sanguigna durante esercizio fisico potrebbero fornire maggiori chiarimenti sul legame tra ipertensione ed obesità nei ragazzi [23].

La Task Force on Blood Pressure [24] ha indicato che la scoperta e la prevenzione dell'ipertensione nella popolazione pediatrica ed il suo precoce trattamento contribuiscono ad una diminuzione dell'alto rischio di morbilità nell'adulto. Ragazzi ipertesi che continuano ad avere alti livelli pressori in età adulta sono verosimilmente predisposti ad avere un maggiore peso corporeo, un più alto BMI, uno spessore delle pliche cutanee aumentato nonché valori di circonferenze vita e fianchi sostanzialmente più alti [25].

L'insulino-resistenza e l'ipertensione potrebbero essere presenti come parte della sindrome metabolica associata con l'obesità. Individui giovani con valori pressori sanguigni superiori ai livelli normali mostrano la tendenza a livelli plasmatici di insulina più alti. Alcuni ricercatori suggeriscono che la pressione sanguigna può essere influenzata dalla secrezione da parte del tessuto adiposo di fattori come leptina e angiotensinogeno [26] o adiponectina [27].

L'obesità gioca un ruolo centrale nella sindrome da insulino-resistenza che include iperinsulinemia, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito tipo II ed un incrementato rischio di CVD [28]. L'obesità che ha inizio nell'infanzia precede spesso uno stato di iperinsulinemia, ed anche altre componenti della sindrome da insulino-resistenza sono presenti nei bambini e negli adolescenti [29]. Un'associazione tra obesità ed insulino-resistenza è stata riscontrata nei giovani, come la relazione tra insulino-resistenza, ipertensione ed alterazioni del profilo lipidico. Ci sono molti dati che dimostrano che il sovrappeso durante l'infanzia e l'adolescenza è significativamente associato con insulino-resistenza, dislipidemia, ed elevati livelli di pressione sanguigna nella prima fase dell'età adulta. La perdita di peso nei giovani obesi determina una diminuzione della concentrazione di insulina e un miglioramento della sensibilità all'insulina. Inoltre è stato osservato che l'incremento della massa ventricolare sinistra, che è un fattore di rischio indipendente per CVD negli adulti, è

presente nell'infanzia. Recenti ricerche hanno rivelato che l'ipertrofia ventricolare sinistra nell'infanzia e nell'adolescenza è correlata con altri fattori di rischio quali obesità ed insulino-resistenza [30].

Lo studio Framingham ha evidenziato un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari in relazione all'aumento del peso sia negli uomini che nelle donne [31]. Nell'Harvard Alumni Health Study il peso corporeo e la mortalità erano direttamente correlati [32] e l'incremento ponderale rappresentava un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito tipo II nelle donne [33]. L'associazione dell'obesità con la sindrome da insulino-resistenza ed il rischio cardiovascolare non dipende solo dal grado di obesità ma anche ed in particolare modo dalla distribuzione del grasso corporeo. Pertanto gli individui con un più alto grado di adiposità centrale sviluppano tale sindrome più frequentemente di quelli con una distribuzione periferica del grasso corporeo [34].

Oltre all'ipertensione, al diabete mellito ed all'insulino-resistenza, tra i principali componenti che influenzano il rischio cardiovascolare correlato all'obesità, anche i lipidi sierici e le lipoproteine svolgono un ruolo cruciale. Di fatto, tra gli adolescenti, alti livelli di colesterolo LDL, bassi livelli di colesterolo HDL ed alti livelli sierici di trigliceridi sono altamente correlati con un aumento dello spessore della plica cutanea tricpitale [35]. Studi prospettici dimostrano che i livelli sierici di lipidi e di lipoproteine possono persistere dall'infanzia al principio dell'età adulta e sono predittivi dei livelli nell'adulto. Come è noto, il migliore predittore per la dislipidemia nell'adulto è il livello sierico di colesterolo LDL nel bambino ed è stato dimostrato un effetto dell'incremento ponderale sui futuri livelli di lipidi e lipoproteine. Inoltre il legame tra incremento ponderale e livelli di lipidi e lipoproteine nell'adulto aumentava durante il passaggio dall'adolescenza al principio dell'età adulta ed era particolarmente forte negli uomini.

La sindrome metabolica, le complicanze cardiovascolari e le conseguenze dell'obesità

La prima conseguenza fisica dell'obesità è la malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) [36]. L'insieme dei fattori di rischio che predispongono alla ASCVD prende il nome di sindrome metabolica. Questa è una costellazione dei seguenti fattori di rischio metabolici [37]: dislipidemia aterogena [aumento dei trigliceridi sierici, dell'apolipoproteina B (apo B) e delle particelle LDL (low density lipoprotein) e diminuzione del colesterolo HDL (high density lipoprotein)]; pressione sanguigna elevata; iperglicemia ed insulino resistenza; stato protrombotico; stato pro infiammatorio. Recentemente lo studio del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ha proposto un semplice schema per la diagnosi routinaria della sindrome metabolica. In accordo con tale schema, tale diagnosi può essere fatta se una persona presenta tre su cinque delle seguenti caratteristiche: incremento della circonferenza vita (≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 nelle donne); trigliceridi ≥ 150 mg/dl; colesterolo HDL < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle

donne); alti livelli di pressione sanguigna ($\geq 130/85$ mmHg o in trattamento per ipertensione); elevati livelli di glucosio (≥ 100 mg/dl). La nostra conoscenza della relazione tra obesità e fattori di rischio metabolico sta aumentando notevolmente e tale conoscenza dipende dalla scoperta dei molteplici prodotti rilasciati dagli adipociti. Inoltre c'è un insieme di fattori [38] maggiormente implicati nello sviluppo della sindrome metabolica [39] che sono: acidi grassi non esterificati (NEFAs); citochine pro infiammatorie; inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1); adiponectina; leptina; resistina. Gli individui con sindrome metabolica confrontati con quelli senza tale sindrome, presentano un incremento di almeno due volte del rischio per ASCVD [36]. In aggiunta a questo, l'obesità può essere definita come un evidente fattore di rischio per ASCVD [37]. Quest'ultimo include i principali fattori di rischio (ipercolesterolemia, ipertensione, iperglicemia) e i fattori di rischio emergenti (dislipidemia aterogena, insulino-resistenza, stato protrombotico, stato pro infiammatorio). La correlazione dell'obesità con i principali ed emergenti fattori di rischio varia in dipendenza delle caratteristiche individuali genetiche ed acquisite. La maggior parte delle persone obese che sviluppa ASCVD presenta tipicamente un insieme di fattori di rischio principali e secondari (sindrome metabolica) che possono essere definiti fattori di rischio metabolici [40]. La sindrome metabolica che è associata all'obesità è stata riscontrata in circa un quarto della popolazione degli Stati Uniti [41] e questa tendenza sembra correlata alla tipica dieta occidentale [3] e alla diminuzione dell'attività fisica [7]. Di fatto uno stile di vita costituito da bassi livelli di attività fisica e consumo di calorie in eccesso gioca un ruolo determinante nello sviluppo dell'obesità.

La relazione tra obesità, in particolare obesità viscerale, e CVD sembra svilupparsi ad un'età relativamente giovane [42]. In giovani uomini, dai 15 ai 34 anni, l'obesità è associata con un'accelerata aterosclerosi coronarica [42]. La crescente prevalenza di obesità nella società occidentale è strettamente collegata all'insulino-resistenza così come all'aumento dell'incidenza di sindrome metabolica [9] e di diabete tipo II [43]. L'obesità viscerale è associata con una serie di fattori costituenti la sindrome metabolica, molti dei quali sono fattori di rischio indipendenti per CVD [9].

C'è una sempre maggiore evidenza che l'eccesso di grasso periomentale o viscerale (spesso riferito come obesità viscerale o centrale) sia predittivo di sindrome metabolica e di incremento del rischio per CVD [44, 45]. Pertanto i principali fattori di rischio cardiovascolare associati con l'obesità viscerale sono: insulino-resistenza/ipersulinemia, bassi livelli sierici di HDL-C, aumentati livelli sierici di LDL-C, di trigliceridi, di apolipoproteina B e di particelle LDL piccole e dense, di fibrinogeno, di proteina C reattiva (PCR) ed aumentata produzione di PAI-1, di tumor necrosis factor- α (TNF- α), di interleuchina-6 (IL-6), microalbuminuria, aumentata viscosità ematica, aumentata pressione sistolica, ipertrofia del ventricolo sinistro, aterosclerosi prematura [46]. Inoltre: le persone obese hanno una più alta prevalenza di elevati valori pressori rispetto alle persone

magre e la più alta pressione arteriosa è un forte fattore di rischio per CVD [47]; negli studi epidemiologici l'esordio del diabete è accompagnato da un incrementato rischio per ASCVD, suggerendo che l'iperglicemia sia essa stessa aterogenica; l'obesità è accompagnata da un largo numero di disturbi della coagulazione e della fibrinolisi [48] ed induce quindi uno stato protrombotico; infine l'aterogenesi rappresenta uno stato di infiammazione cronica e l'obesità con elevati livelli di PCR può essere considerata uno stato proinfiammatorio ed è connesso con lo sviluppo di placche aterosclerotiche instabili.

Conclusioni

Il sovrappeso è frequente tra i poveri nei Paesi ricchi e tra i ricchi nei Paesi più poveri. Di fatto nei Paesi industrializzati sono i ragazzi dei ceti socio economici più bassi ad essere esposti a rischio più alto. Al contrario i Paesi in via di sviluppo dimostrano che l'obesità è più frequente tra i gruppi a reddito più elevato della popolazione e tra la popolazione cittadina rispetto a quella rurale.

L'obesità, specialmente quella viscerale associata con l'insulino-resistenza, è un fattore predisponente allo sviluppo di diabete di tipo 2, ipertensione e CVD; quest'ultimo rappresenta uno fra i principali rischi dell'obesità sin dall'infanzia. Tuttavia, nonostante la forte associazione tra obesità e CVD, il meccanismo sottostante a tale associazione non è ancora ben conosciuto. La nostra conoscenza della relazione tra obesità e malattia cardiovascolare è complicata da una serie di possibilità. L'obesità agisce su così tanti meccanismi metabolici, producendo talmente tanti potenziali fattori di rischio, che è virtualmente impossibile differenziare i più importanti dai meno importanti. Le possibilità di variabili confondenti sono molte. Tale complessità rappresenta una grande sfida per la ricerca clinica e di base ed incrementa anche la possibilità di nuovi obiettivi terapeutici per la sindrome metabolica. In aggiunta a ciò, negli individui sovrappeso ed obesi, la perdita di peso può migliorare la sensibilità all'insulina e ridurre i fattori di rischio per CVD [2]. Pertanto la sfida principale è come intervenire sulla salute pubblica al fine di ridurre l'alta prevalenza dell'obesità nella popolazione generale. Il principale obiettivo presente e futuro dovrebbe essere quello di ridurre il rischio cardiovascolare che accompagna l'obesità, e pertanto diagnosi precoce e terapia aggressiva rappresentano il miglior approccio per la prevenzione del rischio CVD nei pazienti obesi, sin dalla giovane età.

Riassunto

L'obesità costituisce uno dei principali fattori di rischio coronarico rappresentando un importante problema per la salute pubblica in tutto il mondo. L'aumento della prevalenza dell'obesità nella popolazione più giovane è ritenuta essere correlata a malattia cardiovascolare (CVD) a lungo termine. L'obesità è un elemento chiave della sindrome da insulino resistenza e contribuisce all'aumento del rischio di aterosclerosi e CVD. Il presente lavoro si

propone di valutare le relazioni tra i fattori di rischio cardiovascolare durante la transizione infanzia-adolescenza-maturità. Infatti, la relazione tra obesità (in particolar modo di tipo viscerale) e CVD appare svilupparsi in età relativamente giovanile. La più importante conseguenza fisica dell'obesità è la cardiopatia aterosclerotica e la sindrome dell'ovaio policistico rappresenta un affascinante esempio di complicanza cardiovascolare obesità-correlata che colpisce giovani donne.

Parole chiave: obesità, rischio cardiovascolare, sindrome dell'ovaio policistico.

Bibliografia

1. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894.
2. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Institute of Health, 1998. *NIH publication* 98-4083.
3. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1857-1862.
4. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
5. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728-1732.
6. Eckel RH, Krauss RM, for the AHA Nutrition Committee. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 2099-2100.
7. McTigue KM, Garrett JM, Popkin BM. The natural history of the development of obesity in a cohort of young US adults between 1981 and 1998. *Ann Intern Med* 2002; 136: 857-864.
8. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. 1992 Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327: 1350-1355.
9. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-718.
10. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
11. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
12. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 146-154.
14. Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5: 4-85.
15. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE, Clegg L, Wang CH, Heiss G. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-867.

16. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
17. Freedman DJ, Serdula MK, Khan LK. The adult health consequences of childhood obesity. In: Chen C, Dietz WH (eds). *Obesity in Childhood and Adolescence*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Programme, v.49. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002 pp 63-82.
18. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996; 45: 235-240.
19. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1988; 82: 309-318.
20. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr* 1998; 132: 90-97.
21. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ* 1998; 317: 319.
22. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obese Res* 2001; 9: 179-187.
23. Rocchini AP. Pediatric hypertension 2001. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 385-389.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Programme. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
25. Lauer RM, Clarke WR, Beaglehole R. Level, trend, and variability of blood pressure during childhood: the Muscatine study. *Circulation* 1984; 69: 242-249.
26. Coattmellec-Taglioni G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 305-308.
27. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, Kihara S, Kawamoto T, Sumitsuji S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 2325-2328.
28. Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 2003; 107: 1448-1453.
29. Steinberg J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126: 690-695.
30. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999; 138: 122-127.
31. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
32. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA* 1993; 270: 2823-2828.
33. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-486.
34. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
35. Freedman DS, Burke GL, Harsha DW, et al. Relationship of changes in obesity to serum lipid and lipoprotein changes in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254: 515-520.
36. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551-556.
37. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106: 3143-3421.
38. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-2600.
39. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest* 2004; 25: 855-861.
40. Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman Jr SC, Lenfant C. National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:e13-e18.
41. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
42. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718.
43. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44: 805-817.
44. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-2698.
45. Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1821-1825.
46. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115: 37S-41S.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
48. De Pergola G, Pannacchiulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 899-904.