

REVIEW**OBESITÀ NEL BAMBINO E RISCHIO METABOLICO A LUNGO TERMINE: OBIETTIVI DI INTERVENTO****Childhood obesity and long term metabolic risk: intervention targets****GENAN ANTON, CLAUDIO MAFFEIS***UOC di Diabetologia, Nutrizione Clinica e Obesità in età Pediatrica, ULSS 20 e Università di Verona***SUMMARY**

In the industrialized countries, obesity is the most common nutritional and metabolic disorder in childhood. In Italy, the prevalence of childhood obesity is high and ranges from 10-30%, in function of age, gender and geographical area. Obesity is the consequence of a prolonged unbalanced between energy intake and energy expenditure. The excess of energy intake in respect to requirement, in particular fat and carbohydrate, promotes an increase of fat mass. Several are the causes of energy unbalance, both genetic and environmental. In particular genes are responsible of 50% of total risk, remaining 50% is covered by environmental factors. The increase of the prevalence of childhood obesity is associated with an increase morbidity: type 2 diabetes, cardiovascular disease and some cancers. Cardiovascular risk factors, as high blood cholesterol and triglycerides levels, high blood pressure, high insulin levels and liver steatosis are commonly found in obese children. The presence of more than one of these factors allows to diagnose the metabolic syndrome in obese children like in adults. On the basis of multifactorial etiology of obesity, the targets of preventive intervention are the environmental factors (lifestyle, eating habits, level of physical activity) that favor the occurrence of excess weight. The experience accumulated with obesity prevention programs does not prove it's effectiveness. In fact, although the risk factors are well known, considerable difficulties in conducting sustainable programs especially in the medium to long term were reported.

The increasing morbidity associated with obesity suggests the importance of identifying, within the group of obese children, those individuals at high risk of developing co-morbidities and to treat them appropriately. Early intervention may promote complete resolution. To this end, it is useful to apply methods based on simple anthropometric parameters and/or clinical selection to identify subjects at risk of metabolic subsamples. A very useful parameter is the waist-to-height ratio, which, if higher than 0.5, is indicative of a higher risk for cardiovascular risk factors, regardless of age, gender, ethnicity. In addition, the use of simple laboratory parameters such as blood glucose, triglycerides and ALT, is useful to select subgroups of individuals at increased risk of glucose intolerance (IGT) and fatty liver disease (NAFLD), with obvious advantages in both economic and organizational terms.

Keywords: *Obesity, children, risk factors, hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance, diabetes.*

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Claudio Maffei
UOC di Diabetologia, Nutrizione Clinica
e Obesità in età Pediatrica
ULSS 20 e Università di Verona
Via Bengasi, 4 - 37134 Verona
E-mail: claudio.maffei@univr.it

Definizione di obesità nel bambino

L'obesità può essere definita come un accumulo di massa grassa tale da aumentare il rischio di morbidità nel soggetto. La dimensione della massa adiposa e le sue pro-

porzioni variano durante l'età evolutiva sia a livello sottocutaneo che viscerale (1). La misurazione della massa grassa è difficile. Esistono varie metodiche per misurare la percentuale di massa adiposa, con diversi gradi di accuratezza e applicabilità clinica. Densitometria a raggi X a doppia energia (DXA) e risonanza magnetica sono le più accurate e vengono quasi esclusivamente usate in ambito di ricerca. La bioimpedenziometria (BIA), attraverso la quantificazione indiretta dell'acqua corporea totale, consente una stima della massa adiposa totale. La BIA, pur caratterizzata da minor accuratezza della DXA, è un test facilmente applicabile al bambino sebbene le formule disponibili per il calcolo della massa adiposa in particolare nel bambino obeso necessitano di ulteriore validazione in funzione dell'età.

Nella comune pratica clinica la diagnosi viene fatta solo in base a valutazioni di tipo indiretto. I metodi più frequentemente utilizzati sono:

1. Rapporto peso/lunghezza. Per bambini fino a 24 mesi si consiglia di usare il rapporto peso/lunghezza (tabelle di riferimento: CDC 2000; valori di cut-offs: 85° centile per il sovrappeso e 95° centile per l'obesità) (2).
2. Indice di massa corporea (BMI). Dopo i 24 mesi si consiglia di usare il BMI, dato dal rapporto: $\text{Peso (kg)}/\text{altezza (m}^2\text{)}$. Il BMI è stato recentemente proposto come indice di riferimento per la diagnosi di obesità anche in età pediatrica, sia per la semplicità del suo calcolo, che per la disponibilità delle curve di crescita a livello nazionale (Cacciari, 2006), ed internazionale (OMS e International Obesity Task Force). In base alle tabelle del BMI nazionali, si considera sovrappeso un bambino che ha un valore di BMI tra 75°-95° (corrisponde a un valore di BMI tra 25-30 kg/m² negli adulti) e obeso se

ha un BMI superiore al 95° percentile (corrisponde a un valore di BMI superiore a 30 kg/m² negli adulti) (3, 4).

3. Circonferenza della vita: indice di obesità centrale o viscerale. Valori superiori o uguali al 90° percentile (centili di McCarthy), sono associati ad un aumento della probabilità di avere fattori di rischio cardiovascolare e metabolico fino alla sindrome metabolica (5, 6).
4. Rapporto circonferenza vita/altezza (W/Hr). Identifica i bambini in sovrappeso-obesi ad alto rischio di sviluppare sindrome metabolica e malattie cardiovascolari (per valori del W/Hr >0.5) e può essere applicato indipendentemente dall'età, dal sesso o dall'etnia, senza quindi la necessità di alcuna tabella di riferimento età, sesso o etnia specifica (6).
5. Pliche cutanee: espressione del tessuto adiposo sottocutaneo. Utilizzando il plicometro di Holtain, le pliche vengono solitamente misurate in precisi punti di reperi a livello tricipitale, bicipitale, sovra iliaco e sottoscapolare (tabelle di riferimento Barlow & Dietz, valori di cut-off: 95° centile per l'obesità). La massa grassa viene ottenuta dalla misura delle pliche attraverso le apposite formule età e sesso specifiche.

Epidemiologia

L'obesità è il disordine nutrizionale e metabolico più comune in età pediatrica nei Paesi industrializzati. L'aumento dei livelli dell'obesità (sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo), secondo recenti dati della OMS, è salito da 4.2% del 1990 a 6.7% del 2010 e si stima che nel 2020 arriverà a 9.1% (percentuale più alto nei paesi sviluppati) (7). Numerosi studi europei dimostrano che la prevalenza dell'obe-

sità è maggiore nei paesi del sud Europa ad esempio l'Italia, dove la prevalenza del bambino obeso in età prescolare è del 12% e quella del sovrappeso è del 24% (8). Ogni anno in Europa il numero dei bambini obesi aumenta di 400.000 unità, la prevalenza di BMI sopra il 98% è maggiore in età prescolare e soprattutto in paesi come Albania, Bosnia, Herzegovina e Ucraina con valori oltre il 25% (9).

In Italia, il numero dei bambini obesi è elevato e varia da 10-30%, in funzione dell'età, del sesso, dell'area geografica di residenza. Vi sono più obesi tra i bambini più grandi rispetto a quelli più piccoli, tra i maschi rispetto alle femmine e nelle regioni meridionali del paese rispetto al nord (3).

Fattori di rischio ambientali

L'obesità consegue ad un prolungato squilibrio tra l'assunzione di calorie rispetto alla loro utilizzazione (ossidazione). L'eccesso di apporti rispetto ai fabbisogni, soprattutto in grassi e carboidrati, comporta un aumento dei depositi lipidici.

Le cause di questo squilibrio sono molteplici, di carattere genetico e ambientale, responsabili ciascuna di circa un 50% del rischio totale, e sono tra loro integrate.

Tuttavia ai fini clinici il ruolo dei fattori ambientali, ben modulabile rispetto ai geni, risulta determinante.

Vita fetale e prima infanzia

Elevato peso alla nascita

L'obesità materna in gravidanza e il diabete gestazionale sono associati all'elevato peso alla nascita e ai disordini metabolici (10, 11).

Questa associazione intergenerazionale

può essere spiegata dall'insieme dei fattori genetici trasmessi dai genitori e dall'effetto dell'ambiente metabolico intrauterino in cui è immerso il feto durante la gravidanza. L'ipernutrizione durante la vita intrauterina (come anche nel periodo postnatale) porta ad un incremento sia glicemico che insulinemico, che promuove l'adipogenesi ed esita nella macrosomia fetale alla nascita (early life hypernutrition pathway) (12).

Basso peso alla nascita

Un basso peso alla nascita è correlato allo sviluppo di diabete tipo II, con un aumento del rischio del 47% per i nati a termine con un peso <2.5 kg e, se accompagnato ad una elevata velocità di crescita ponderale, anche ad obesità nelle età successive.

Il rapporto tra basso peso alla nascita con lo sviluppo di patologie correlate all'obesità è il risultato dell'adattamento fetale a una condizione di ridotta nutrizione sviluppata in utero che può presentarsi sotto forma di insulino-resistenza che può persistere nel periodo postnatale, e predispone allo sviluppo del diabete (mismatch pathway, Barker Et al.) (13).

Allattamento

Dopo la nascita, il tipo di allattamento con latte materno o latte adattato gioca di per sé un ruolo indipendente nel favorire o meno lo sviluppo dell'obesità dell'adulto. In particolare, l'allattamento al seno, soprattutto se prolungato, è un fattore protettivo nei confronti dell'obesità (14).

Studi osservazionali riportano che il rischio di diventare obesi in bambini allattati al seno rispetto agli altri è inferiore del 15-20%.

Questo si accompagna anche a un rischio inferiore di sviluppare diabete, ipertensione, ipercolesterolemia da adulti (15). Non è chiaro il meccanismo con cui

l'allattamento al seno possa conferire questa protezione.

È probabile che proprio le caratteristiche biologiche del latte materno o le modalità stesse con cui il bambino si nutre al seno rispetto al biberon, giochino un ruolo di rilievo.

Il latte materno contiene fattori che possono modulare il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) o il fattore di necrosi tumorale (TNF), in grado di inibire la differenziazione degli adipociti in vitro.

Inoltre, è stata riportata una più elevata concentrazione plasmatica di insulina nei bambini allattati artificialmente rispetto ai bambini allattati al seno.

Questi elevati livelli di insulina favoriscono la deposizione di tessuto adiposo e la differenziazione dei pre-adipociti in adipociti maturi.

Infine, i bambini allattati al seno assumono una quota proteica significativamente inferiore rispetto ai bambini allattati artificialmente.

L'elevata assunzione di proteine nel secondo semestre di vita è stata associata con il BMI e con la distribuzione del tessuto adiposo nelle età successive (15), tanto che i lattini formulati per l'infanzia sono stati modificati apponendo una riduzione della concentrazione proteica.

Svezzamento

Lo svezzamento e le abitudini alimentari dell'intera famiglia sono associate all'eccesso ponderale del bambino.

Tuttavia, non è stata dimostrata o negata in modo convincente l'associazione tra età di introduzione degli alimenti non lattini e obesità nelle età successive.

Ulteriori studi sono necessari per poter definire con maggior precisione il ruolo di questi importanti tappe nutrizionali durante lo sviluppo del bambino sulla genesi dell'eccesso ponderale nelle età future.

Seconda infanzia

Aumento di peso nella seconda infanzia

L'infanzia è il periodo della vita caratterizzato da un importante e veloce accrescimento ponderale. Tuttavia, lo scostamento da un equilibrato rapporto peso/lunghezza nel corso dell'età evolutiva, in favore dell'aumento di peso, è correlato a un maggior rischio di obesità in età adulta, con aumentato rischio di sviluppare le relative patologie associate all'obesità (16, 17). Inoltre, l'incremento rapido di peso a 2 anni è associato a un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e intolleranza glucidica (13).

Le scelte alimentari dei genitori e dei familiari che vivono in contatto con il bambino influenzano fortemente le sue abitudini nutrizionali. In particolare, l'incoraggiamento a mangiare da parte dei genitori e/o dei familiari favorisce l'aumento di peso del bambino, a breve e soprattutto a lungo termine.

Anche durante lo svezzamento, i bambini che continuano ad assumere latte materno hanno un rischio minore di sviluppare obesità rispetto a quelli che assumono latte adattato. Pertanto, anche la durata dell'allattamento al seno ha un ruolo cruciale nella prevenzione dell'obesità: per ogni mese aggiuntivo di allattamento al seno dopo il sesto fino al nono mese il rischio di obesità decresce del 4%. Studi osservazionali riportano che il rischio di diventare obesi in bambini allattati al seno rispetto agli altri è inferiore del 15-20%.

Livello socio-economico

Variabili socio-economiche quali il grado di istruzione della famiglia, il tipo di attività lavorativa dei genitori e le entrate economiche del nucleo familiare, sono in qualche modo associate all'obesità in circa il 60% dei casi. La prevalenza dell'obesità

è tanto maggiore quanto minore è il livello socio-economico della famiglia. Nelle famiglie con tenore di vita più modesto è riportato con maggior frequenza il consumo di una dieta ricca di grassi e zuccheri semplici. Anche il livello economico medio nel quartiere di residenza costituisce un possibile fattore di rischio per l'obesità, che è risultato più importante del livello di educazione e del tipo di occupazione dei genitori. Il livello culturale ed il grado di istruzione dei genitori influenzano abitudini e stile di vita del bambino. Livelli di istruzione più elevati corrispondono a un rischio minore di obesità nei figli (18).

Area geografica

Esiste un certo grado di associazione tra obesità del bambino e regione geografica di residenza, livello di densità di popolazione residente e stagione. L'eccesso di peso è più frequente nel Sud Italia rispetto al Nord, nelle grandi aree urbane, nei mesi invernali ed in primavera. Inol-

tre, l'incidenza dell'obesità è maggiore nei bambini di colore o negli ispano-americani o negli indiani rispetto ai bianchi.

Fattori di rischio genetici

Obesità monogenica

Mutazioni in singoli geni possono causare obesità (obesità essenziali monogeniche) che di solito si manifesta già nei primi anni di vita. L'eventualità che questo avvenga è comunque eccezionale.

Sono state individuate diverse mutazioni alla base di questo tipo di obesità, come la delezione del gene della Leptina (fattore endogeno anoressizzante prodotto dalle cellule adipose), del suo recettore, della pro-opiomelanocortina e del recettore della melanocortina 4 (MC4R). Altre cause di obesità monogenica grave associate ad iperfagia e disordini del comportamento sono dovute ad ampie delezioni cromosomiche (19-22).

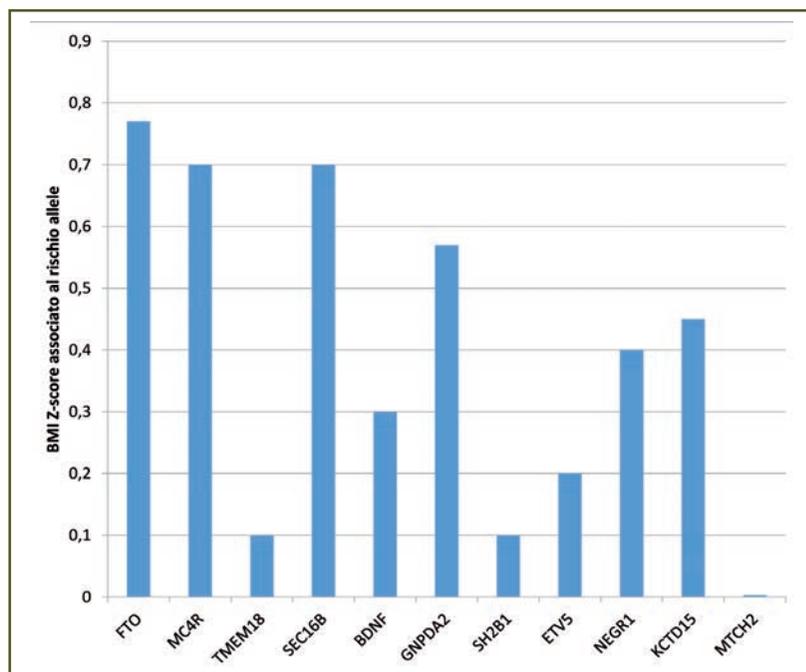


Figura 1 - Comparazione tra gli effetti sul BMI Z-score in bambini con varianti genetiche comuni dell'obesità (25).

Varianti genetiche comuni

Studi su gemelli hanno evidenziato che i geni condivisi sono responsabili fino al 50% del rischio di obesità. Il numero dei geni coinvolti nello sviluppo dell'obesità è intorno a 400 ed è in continuo aumento. Più geni sono al contempo coinvolti nell'espressione del fenotipo obeso nel singolo soggetto. Studi di popolazione su larga scala hanno identificato diversi varianti genetiche comuni associate all'aumento del BMI e all'obesità grave in età pediatrica. Dal 2007 al 2010 sono stati identificati diversi loci (più di 20) correlati all'obesità sia nei bambini che negli adulti come ad esempio il gene FTO (Fat mass and obesity-associated protein) e il MC4R.

È stato visto che queste varianti non influenzano il peso alla nascita ma promuovono una rapida crescita di peso già nelle prime settimane di vita del periodo postnatale (23, 24). Numerosi studi hanno dimostrato che la variante FTO è fortemente associata

all'aumento precoce di peso in età infantile (Figura 1).

Complicanze

Con l'aumento della prevalenza dell'obesità infantile si è osservato, in Europa come negli Stati Uniti, un aumento delle comorbilità correlate all'obesità, come lo sviluppo del diabete tipo II, le malattie cardiovascolari e alcuni tipi di tumori (26, 27). Più di 400.000 bambini europei è affetto da ridotta tolleranza glicemica e il numero di bambini affetti da diabete di tipo II (T2DM) sta progressivamente aumentando sebbene l'esatta prevalenza non sia nota.

Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione, iperinsulinemia e steatosi epatica sono presenti singolarmente o in modo associato in più di un milione di bambini europei.

L'impatto sulla salute dell'adulto dell'au-

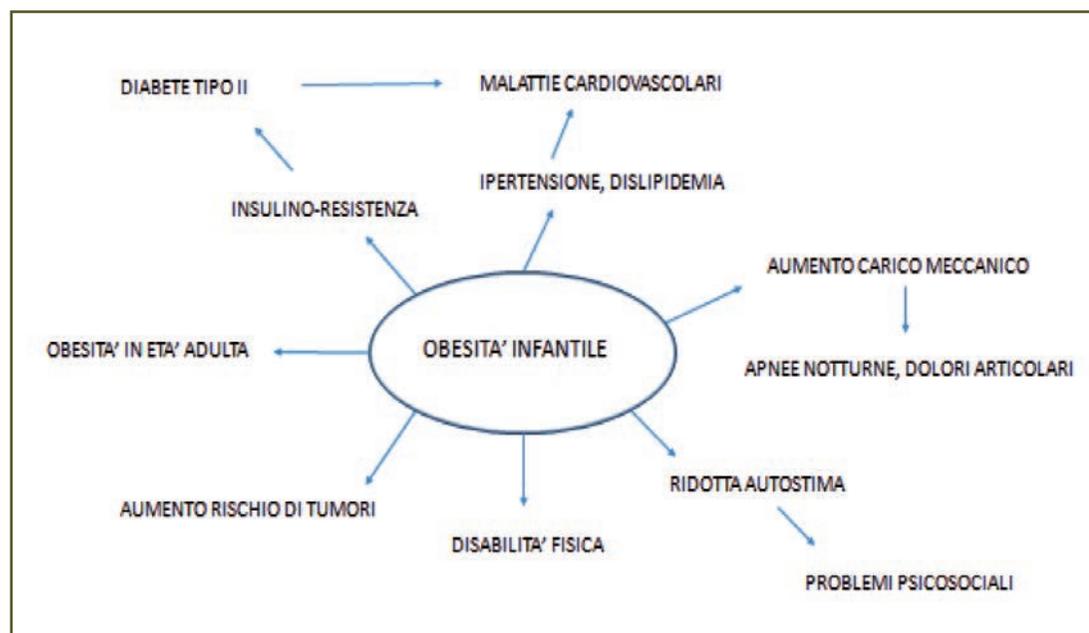


Figura 2 - Possibili complicanze dell'obesità infantile.

mento di morbilità nel bambino obeso non è ancora del tutto quantificato (28) (*Figura 2*).

Insulino-resistenza

L'insulino-resistenza viene definita quale anomala risposta ai fisiologici effetti dell'insulina nei tessuti insulino-sensibili come fegato, muscolo e tessuto adiposo, che comporta un incremento della produzione pancreaticata di insulina a significato compensatorio.

L'insulino-resistenza è l'alterazione metabolica più frequente nel soggetto obeso, cui fanno seguito alterazioni del metabolismo lipidico e proteico, nonché alterazioni delle funzioni dell'endotelio vascolare (*Figura 3*). L'insulino-resistenza ha un ruolo fondamentale nell'insorgenza dell'intolleranza glucidica (IGT) e del T2DM in età pediatrica (29-31). Sesso, etnia, età, stadio puberale e soprattutto adiposità corpo-

rea (32), in particolare quella viscerale, influenzano lo sviluppo dell'insulino-resistenza. A tale riguardo, la distribuzione del tessuto adiposo gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'insulino-resistenza in quanto l'accumulo dei trigliceridi (TG) nei tessuti insulino-sensibili, quali fegato e muscolo, favorisce l'interruzione della traduzione del segnale insulinico, promuovendo la riduzione della captazione cellulare di glucosio, l'ulteriore deposizione di trigliceridi e un peggioramento dell'insulino-resistenza (33).

La quantificazione dell'insulino-resistenza, potenzialmente utile in ambito clinico, è di difficile determinazione nella routine. Infatti, il più noto indice di insulino-resistenza, l'HOMEA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance), dato dalla moltiplicazione del valore dell'insulina (pmol/L) per il glucosio (mmol/L), diviso per una costante (135) (34), è un parametro poco utile nel singolo paziente, in quanto la misurazione dell'insulinemia presenta

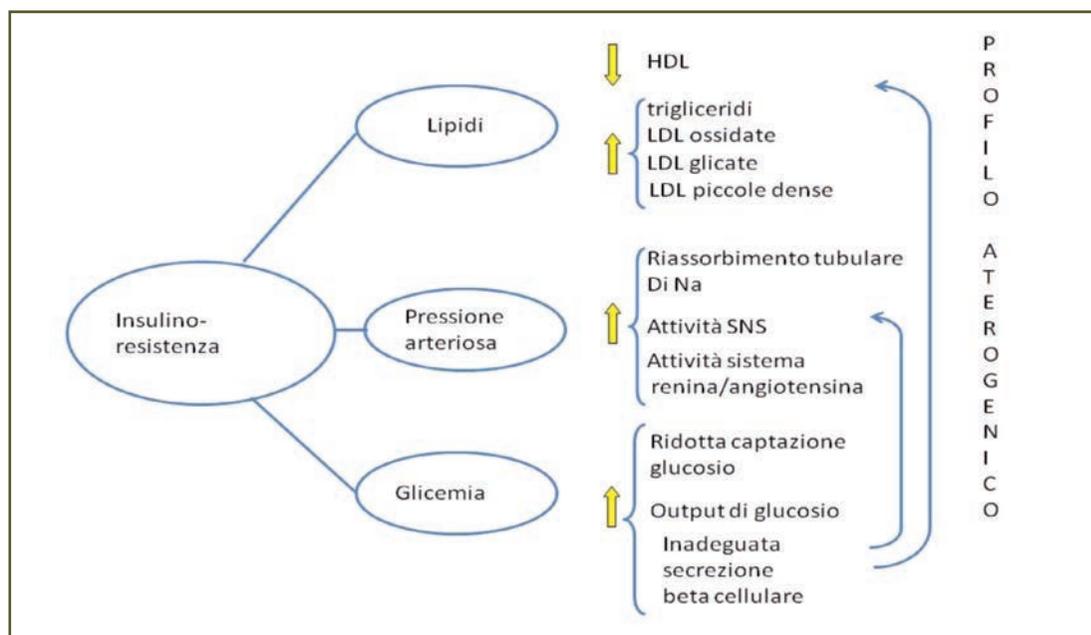


Figura 3 - Insulino-resistenza e conseguenze metaboliche nel soggetto obeso.

una notevole variabilità intra-laboratorio (35). Preferibile l'uso di altri indici, quale il WBISI, ottenuti con formule che utilizzano come variabili indipendenti le misure di glicemia ed insulinemia ottenute dopo carico orale di glucosio. D'altra parte, al momento non sono disponibili valori di riferimento di normalità e patologia degli indici di sensibilità per l'età evolutiva.

Intolleranza glucidica e diabete tipo 2

L'intolleranza glucidica (IGT) è una fase di prediabete caratterizzata da un'alterata omeostasi del metabolismo del glucosio che può perdurare per molti anni prima della comparsa del T2DM. Più alto è il grado di obesità maggiore è il rischio di sviluppare IGT, che peraltro è potenzialmente reversibile (36). In Italia, la prevalenza di IGT nei bambini obesi varia dal 4-10% (37). Non è nota la quota di soggetti con IGT che sviluppa T2DM nei 5-10 anni successivi. Il Gold standard per eseguire la diagnosi di IGT è il test da carico orale di glucosio (OGTT) che consiste nell'ingestione, nell'arco di 5 minuti di 1.75 gr/kg di glucosio sciolti in 250-300cc di acqua. Come nell'adulto, anche nel bambino, a due ore dall'assunzione del carico di glucosio, l'IGT viene diagnosticata per valori glicemici compresi tra 140-199 mg/dl. (36, 38, 39). I bambini con IGT sono molto più insulino-resistenti rispetto a quelli con normale omeostasi glucidica; infatti, soggetti con IGT hanno maggior accumulo lipidico nel tessuto muscolare e hanno un aumento dell'adiposità viscerale il che correla in maniera diretta all'insulino-resistenza che è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del T2DM. Nel bambino, rispetto all'adulto, la progressione da IGT a T2DM avviene in maniera più veloce, ne conse-

gue un esordio precoce di complicanze vascolari, quali neuropatia, retinopatia con cecità, nefropatia con insufficienza renale cronica e lesioni cardiovascolari aterosclerotiche con stroke e infarto miocardico (33).

Uno studio recente condotto su una coorte multi-etnica di bambini obesi dimostra che anche i bambini con normale omeostasi glicemica sono a rischio di sviluppare IGT e/o T2DM quando sia presente un ridotto disposition index (D.I) dopo 2 ore dal carico glucidico. Il D.I è dato dal prodotto di due altri indici uno di secrezione insulinica (IGI), l'altro di sensibilità all'insulina (WBISI). Pertanto, una ridotta secrezione insulinica e/o una maggior insulino-resistenza predicono l'alterazione del metabolismo del glucosio. Queste evidenze sono importanti alla luce del continuo e rapido aumento dell'obesità in età infantile, quale fattore di rischio per la progressione da normale tolleranza glucidica (NGT) a IGT e T2DM (40).

Dislipidemie

L'alterazione del quadro lipidemico è un disordine metabolico frequente nel soggetto obeso. La prevalenza è in continuo aumento e gioca un ruolo chiave nel favorire il processo dell'aterosclerosi già in età pediatrica.

Le dislipidemie in età pediatrica sono caratterizzate da un aumento della concentrazione plasmatica dei trigliceridi, una riduzione del colesterolo HDL (high density lipoprotein cholesterol) e un'augmentata concentrazione del colesterolo LDL (low density lipoprotein cholesterol) (41). L'obesità è la causa più frequente di dislipidemia secondaria (42). L'insulino-resistenza, contribuisce in maniera significativa allo sviluppo della dislipidemia, favorendo la

sintesi di TG nel fegato e di molecole LDL piccole e dense, che contribuiscono all'aumento della concentrazione totale di LDL (43, 44). Queste LDL piccole e dense sono considerate molto aterogene in quanto contribuiscono direttamente alla formazione della placca aterosclerotica nella matrice subendoteliale dei vasi. Nei bambini obesi, questa aterogenicità si manifesta sotto forma di modificazioni strutturali e funzionali con l'aumento dello spessore intima-media misurabile a livello della carotide (45-48).

Steatosi epatica e steatoepatite

Negli ultimi due decenni, l'aumento della prevalenza del sovrappeso ed obesità spiega come la NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) sia diventata la più comune malattia epatica in età pediatrica, interessando circa il 38% dei bambini obesi (49, 50). NAFLD comprende uno spettro di lesioni che varia da una semplice steatosi senza infiammazione (caratterizzata da accumulo di trigliceridi negli epatociti) a una steatoepatite (NASH) con diversi gradi di infiammazione e fibrosi, che, nel tempo possono portare a una franca cirrosi e infine all'epatocarcinoma (51, 52), condizioni che necessitano il trapianto di fegato (53).

La NAFLD è fortemente associata all'obesità, insulino-resistenza, ipertensione e dislipidemie (54). È considerata la manifestazione epatica della sindrome metabolica (condizione clinica molto aterogena che è definita quando coesistono 3 o più dei seguenti fattori di rischio: obesità, elevato valore della circonferenza vita, dei TG, della pressione arteriosa, della glicemia a digiuno e ridotto colesterolo HDL (55). Circa il 90% dei pazienti adulti con NAFLD hanno almeno uno dei fattori di rischio della sindrome metabolica e il 33%

ne hanno almeno 3 (56, 57-59). L'aumento di mortalità legata alla NAFLD è in parte dovuta alle complicanze di questa patologia, in primis la malattia cardiovascolare.

È stato osservato che la NAFLD contribuisce all'accelerazione del processo aterosclerotico indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. I meccanismi biologici alla base di questa alterazione non sono conosciuti.

L'insulino-resistenza e l'aumento dell'adiposità viscerale probabilmente sono i due fattori che maggiormente contribuiscono alla NAFLD, sindrome metabolica e aterosclerosi (60, 61). Nei bambini in sovrappeso ed obesi, la liberazione di molecole pro infiammatorie dal tessuto adiposo (IL-6, TNF- α) e l'aumentato stress ossidativo sono stati suggeriti essere il primo degli eventi a catena coinvolti nello sviluppo dell'insulino-resistenza e dell'aterosclerosi (62-64).

Mentre l'insulino-resistenza promuove l'accumulo di acidi grassi nel fegato, la mancata soppressione della produzione epatica endogena di glucosio favorisce il mantenimento di questa condizione, che porta all'ulteriore produzione di TG e colesterolo e quindi un'accelerazione dell'aterogenesi (65).

Ipertensione arteriosa

L'obesità è la causa metabolica più comune dell'ipertensione arteriosa nel bambino. La prevalenza dell'ipertensione tra i bambini obesi varia da 33 a 39% (66).

Sia il livello di sovrappeso che gli indici di distribuzione della massa adiposa (circonferenza vita e W/Hr) e il BMI sono associati all'ipertensione. Bambini in sovrappeso di età 8-15 anni hanno un rischio 5 volte maggiore rispetto ai normopeso di sviluppare ipertensione da adulti (67).

L'ipertensione in età precoce è associata all'ipertrofia del ventricolo sinistro e all'ispessimento della parete dei vasi, fattori predisponenti che aumentano il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in età adulta (68, 69).

Nel bambino, la pressione arteriosa varia in funzione di età, sesso e altezza. Vengono definiti ipertesi i bambini la cui pressione sistolica o diastolica o entrambe siano superiori o uguali al 95° percentile per sesso, età e altezza in tre misurazioni diverse (70).

L'ipertensione secondaria ad obesità riconosce una patogenesi multifattoriale, che comprende fattori ambientali e genetici oltre lo scorretto stile di vita. Attualmente non esiste una chiara teoria che spieghi la genesi del progressivo aumento pressorio nei soggetti obesi (71).

È stata però dimostrata un'associazione tra iperinsulinemia/insulino-resistenza e pressione arteriosa, molto probabilmente perché l'iperinsulinemia aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico e quella dell'asse renina angiotensina inducendone l'ipertensione di sodio, vasocostrizione periferica generalizzata con sovraccarico di volume (72-74) (*Figura 3*). Bambini con un HOMA-IR elevato hanno un rischio maggiore di ipertensione (66).

Tumori

L'associazione tra obesità e neoplasie è nota nel soggetto adulto. Il ruolo dell'esposizione ad eccesso di peso nell'infanzia e rischio di sviluppare tumori nelle età successive non è per ora definito.

Tuttavia, essere obesi all'età di 14-19 anni incrementa il rischio del 20% di morire per tumori nelle femmine, come tumori del colon-retto, del seno, ovarici, mentre nel maschio tumori del rene (75-77).

Prevenzione

In base all'eziologia multifattoriale dell'obesità, l'intervento preventivo ha come oggetto i diversi fattori ambientali (stile di vita, abitudini alimentari, livello di attività motoria) che favoriscono l'insorgenza dell'eccesso ponderale. L'intervento sui fattori genetici non è ad oggi possibile, per quanto le nuove evidenze dell'azione epigenetica esercitata da fattori ambientali ancor più sottolinea l'urgenza di intervenire a quel livello.

L'approccio deve essere attuato a livello familiare, della scuola e sociale. Il pediatra, in virtù dei frequenti contatti con il piccolo e la sua famiglia, è figura di riferimento per l'attività preventiva. Il pediatra può infatti operare un attento monitoraggio della crescita ed identificare con tempestività lo scostamento della velocità di accrescimento ponderale rispetto a quella dell'accrescimento staturale e di conseguenza intervenire sulla famiglia. Inoltre, può intervenire con un'azione educativa sulle abitudini alimentari e motorie del bambino sin dalla nascita.

La scuola è un secondo ma non meno importante attore di prevenzione. Il razionale per un intervento nella scuola si basa sull'assunzione che un programma coordinato di sanità svolto dagli insegnanti possa interessare un ampio range di attività e situazioni di vita scolastica che concorrono a migliorare la dieta e le abitudini motorie degli studenti, e nel complesso il loro stile di vita.

L'Accademia Americana di Pediatria e la Società Italiana di Pediatria hanno pubblicato consensus di esperti contenenti gli obiettivi che dovrebbero essere perseguiti nei programmi di intervento preventivo nonché terapeutico dell'obesità del bambino/adolescente (*Tabella 1*).

In estrema sintesi lo scopo finale del

Tabella I - Expert Committee Recommendation Regarding the Prevention, Assessment and Treatment of Child and Adolescent Overweight & Obesity: Summary Report. Barlow SE & the Expert Committee Pediatrics 2007; 120: S164-S192.

Obiettivi comportamentali di intervento

Allattamento al seno
 Colazione
 Pasti in famiglia
 Dieta bilanciata in macronutrienti
 Frutta, verdura e fibre
 Densità energetica
 Dimensioni delle porzioni
 Bevande zuccherate
 Esposizione alla TV, video games, PC
 Attività fisica

programma è modificare le abitudini nutrizionali e lo stile di vita attraverso una riduzione del tempo di video-esposizione (soprattutto TV) e del consumo di cibi ricchi in grassi e zuccheri a rapido assorbimento e l'aumento dell'assunzione di frutta e verdura e dell'attività fisica moderata e vigorosa.

L'esperienza accumulata con i diversi programmi di prevenzione dell'obesità non sembra essere confortante in termini di efficacia.

Infatti, sebbene i fattori di rischio su cui intervenire siano noti, si sono incontrate notevoli difficoltà nel condurre programmi sostenibili e realmente efficaci soprattutto nel medio-lungo termine.

Selezione dei bambini a maggiore rischio metabolico

La crescente morbilità associata all'obesità del bambino suggerisce l'importanza di identificare, all'interno del gruppo dei bambini obesi, quei soggetti maggiormente a rischio di sviluppare co-morbilità e

di sottoporli ad idoneo trattamento. A tal fine, è proponibile utilizzare dei metodi di selezione di sottocampioni di soggetti a rischio metabolico, basandosi su semplici parametri antropometrici e/o clinici.

Ovviamente, la familiarità per patologia è indicazione di per sé sufficiente per l'esecuzione della ricerca di fattori di rischio specifici nel bambino indipendentemente da altri fattori.

Intolleranza al glucosio (IGT)

I trigliceridi e la glicemia a digiuno (FPG) sono parte della valutazione biochimica raccomandata del bambino e dell'adolescente obeso (78). L'utilizzo di TG e FPG come criteri selettivi per l'OGTT, non implica costi aggiuntivi e modifiche della gestione clinica dell'obesità pediatrica ma fornisce dei criteri sufficientemente accurati per selezionare bambini sovrappeso/obesi a maggior rischio di IGT, per i quali è ampiamente giustificata l'esecuzione di un OGTT. L'esistenza di una forte associazione fra FPG ai limiti superiori della norma e IGT è già stata descritta in bambini e adolescenti obesi (79-81). Uno studio recente riporta per la prima volta che TG e FPG sono indipendentemente associati a IGT e possono essere efficacemente combinati per selezionare i bambini e gli adolescenti obesi a maggior rischio di IGT, limitando a questi l'esecuzione del test (82). In particolare, è stato proposto di sottoporre a OGTT solo i bambini obesi che presentano sia TG ≥ 100 mg/dl [1,13 mmol/l] che FPG ≥ 80 mg/dl [4,44 mmol/l].

Questo permette di diagnosticare più dei due terzi dei casi di IGT fra i bambini o adolescenti obesi, eseguendo l'OGTT solo nel 25% di tutti i bambini obesi. Tale procedura presenta indubbi vantaggi in termini economici e organizzativi per la famiglia, per il servizio sanitario e per il disagio del bambino (83).

Nel caso si riscontri IGT, il trattamento coincide con quello dell'obesità. Un trattamento farmacologico con Metformina per 6 mesi è stato recentemente testato in un campione di bambini/adolescenti obesi non diabetici con risultati clinici positivi.

Tuttavia, l'indicazione all'uso della Metformina per il trattamento dell'IGT nel bambino obeso non diabetico non è ancora inclusa nelle linee guida disponibili (84).

NAFLD

Una diagnosi precoce di steatosi epatica potrebbe essere utile per stabilire in modo appropriato il livello di comorbidità nei bambini obesi.

Utilizzando un punteggio basato su variabili antropometriche e biochimiche, è possibile predire la NAFLD nei bambini obesi. È stata proposta un'equazione che combina un indice di distribuzione dell'adiposità (W/Hr), un indice di turnover epatocellulare (ALT) e un indice di resistenza insulinica (HOMA-IR).

Il contributo indipendente di questi tre fattori suggerisce che l'accumulo di grasso intracellulare sia accompagnato da una sofferenza degli epatociti (ALT), sia associato ad un aumento della distribuzione del grasso addominale (W/Hr) e all'insulino-resistenza (HOMA-IR).

Utilizzando queste variabili indipendenti, l'equazione proposta è stata tradotta in un piccolo calcolatore di rischio automatico che potrebbe essere un mezzo utile nella pratica clinica per selezionare un sottocampione di bambini obesi a più alto rischio di NAFLD (tale calcolatore è gratuitamente richiedibile agli autori) (85).

Il trattamento della NAFLD coincide con quello per l'obesità. Un intervento sullo stile di vita motorio e nutrizionale, infatti, evidenzia benefici rilevanti. Anche l'uso di integratori a base di acidi grassi a

lunga catena (DHA) e superossidodismutasi hanno mostrato incoraggianti risultati (86).

Conclusioni

La battaglia per ridurre la prevalenza e l'incidenza di obesità nella popolazione inizia sin dalla vita intrauterina e prosegue in tutta l'infanzia e nell'età adulta. La prevenzione ed il trattamento dell'obesità nel bambino e nell'adolescente non hanno come obiettivo unico la riduzione dell'eccesso di depositi lipidici ma anche e soprattutto la riduzione dei fattori di rischio metabolico e cardiovascolare associati all'obesità.

Intolleranza al glucosio e diabete, steatosi epatica, ipertensione arteriosa e dislipidemia sono frequentemente riscontrabili anche nel bambino/adolescente obeso.

Il riconoscimento di queste patologie è importante, perché un intervento precoce può garantire la loro completa risoluzione.

Inoltre, il miglioramento delle alterazioni metaboliche e la riduzione dei fattori di rischio permette di ridurre la loro azione patogena a medio-lungo termine, soprattutto sull'apparato cardiovascolare.

Al fine di riconoscere i bambini e gli adolescenti obesi a maggior rischio metabolico, è utile misurare il rapporto vita/altezza, che qualora superiore a 0,5 è indice di positività per fattori di rischio cardiovascolare, indipendentemente da età, sesso, etnia.

Inoltre, l'uso di semplici parametri di laboratorio comunemente eseguiti quali glicemia, trigliceridemia e ALT, consentono di selezionare sottogruppi di soggetti a maggior rischio di IGT e NAFLD, con evidenti vantaggi in termini clinici, economici ed organizzativi.

RIASSUNTO

L'obesità è la patologia nutrizionale e metabolica più comune in età pediatrica nei Paesi industrializzati. In Italia, il numero dei bambini obesi è elevato e varia da 10-30%, in funzione di età, sesso e area geografica di residenza. L'obesità consegue ad un prolungato squilibrio tra l'assunzione di calorie rispetto alla loro utilizzazione. L'eccesso di apporti rispetto ai fabbisogni, soprattutto in grassi e carboidrati, comporta un aumento dei depositi lipidici. Le cause di questo squilibrio sono molteplici, di carattere sia genetico che ambientale, responsabili ciascuna di circa un 50% del rischio totale, e sono tra loro integrate. Con l'aumento della prevalenza dell'obesità infantile si è osservato, un aumento delle comorbidità correlata, come lo sviluppo del diabete tipo 2, le malattie cardiovascolari e alcuni tipi di tumori. Ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione, iperinsulinemia e steatosi epatica sono presenti singolarmente o in modo associato in più di un milione di bambini europei. In base all'eziologia multifattoriale dell'obesità, l'intervento preventivo ha come oggetto i diversi fattori ambientali (stile di vita, abitudini alimentari, livello di attività motoria) che favoriscono l'insorgenza dell'eccesso ponderale. L'esperienza accumulata con programmi di prevenzione dell'obesità non sembra essere confortante in termini di efficacia. Infatti, sebbene i fattori di rischio su cui intervenire siano noti, sono state incontrate notevoli difficoltà nel condurre programmi sostenibili soprattutto nel medio-lungo termine.

La crescente morbilità associata all'obesità del bambino suggerisce l'importanza di identificare, all'interno del gruppo dei bambini obesi, quei soggetti maggiormente a rischio di sviluppare co-morbilità e di sottoporli ad idoneo trattamento perché un intervento precoce può garantirne la completa risoluzione. A tal fine, è utile applicare, basandosi su semplici parametri antropometrici e/o clinici, dei metodi di selezione per identificare sottocampioni di soggetti a rischio metabolico. Un parametro assai utile è il rapporto vita/altezza, che quando superiore a 0,5 è indice di positività per fattori di rischio cardiovascolare, indipendentemente da età, sesso, etnia. Inoltre, l'uso di semplici parametri di laboratorio comunemente eseguiti quali glicemia, trigliceridemia e ALT, consentono di selezionare sottogruppi di soggetti a maggior rischio di intolleranza glucidica (IGT) e steatosi epatica (NAFLD), con evidenti vantaggi in termini economici ed organizzativi.

Parole chiave: Obesità, bambino, fattori di rischio, ipertensione, dislipidemia, intolleranza glucidica, diabete.

Glossario

ALT: Alanina amino transferasi.

BDNF: Fattore neurotrofico cerebrale BDNF (Brain-derived neurotrophic factor).

BIA: Bioimpedenziometria, metodo indiretto per quantificare l'acqua corporea totale, come stima della massa adiposa.

BMI: Indice di massa corporea.

DHA: L'acido docosaesaenoico, un grasso omega-3.

DXA: Densitometria a raggi X a doppia energia.

EGF: Fattore di crescita dell'epidermide.

ETV5: ETS transcript variant 5.

FPG: Fasting plasma glucose, glicemia a digiuno.

FTO: Fat mass and obesity-associated protein.

GNPDA2: Glucosamine-6-phosphate deaminase 2.

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance, indice di insulin-resistenza.

IGI: Indice di secrezione insulinica.

IGT: Intolleranza glucidica.

IL-6: Interleuchina 6.

KCTD15: Potassium channel tetramerisation domain containing 15.

MC4R: Recettore della melanocortina 4.

MTCH2: Mitochondrial carrier homolog 2.

NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease, steatosi epatica.

NASH: Non Alcoholic steato-epatite, steatoepatite non alcolica.

NEGR1: Neuronal growth regulator 1.

NGT: Normale tolleranza glucidica.

OGTT: Test da carico orale di glucosio.

SEC16B: Protein transport protein Sec16B.

SH2B1: SH2B adapter protein 1.

T2DM: Diabete tipo 2.

TG: Trigliceridi.

TMEM18: Transmembrane protein 18.

TNF: Fattore di necrosi tumorale.

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha.

W/Hr: Rapporto circonferenza vita/altezza.

WBISI: Whole body insulin sensitivity index.

Bibliografia

1. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. (2000). Establishing a standard definition for childhood overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 320: 1240-43
2. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Laurence M, Grummer-Strawn, Katherine M, Zuguo Mei, Rong Wei, Lester R, Curtin, Alex F.Roche, Clifford L. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. 2000.
3. Maffeis C, Consolaro A, Cavarzere P, Chini L, Banzato C, Grezzani A, Silvagni D, Salzano G, De Luca F, Tatò L. Prevalence of Overweight and Obesity in 2- to 6-year-old Italian Children. *Obesity*. 2006; 14: 765-769.
4. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, Spada E, Bona G, Cavallo L, Cerutti F, Gargantini L, Greggio N, Tonini G, Cicognani A. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20yr). *J Endocrinol Invest*. 2006; 29: 581-593.
5. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist to height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr*. 2008; 152: 207-213.
6. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist Circumference and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. *Obes Res*. 2001; 9: 179-187.
7. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92: 1257-1264.
8. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003; 4: 195-200.
9. Mei Z, Ogden CL, Flegal KM, Grummer-Strawn LM. Comparison of the prevalence of shortness, underweight, and overweight among US children aged 0 to 59 months by using the CDC 2000 and the WHO 2006 growth charts. *J Pediatr*. 2008; 153: 622-628.
10. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006; 113: 1126-1133.
11. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007; 30: 2287-2292.
12. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc*. 2000; 59: 257-265.
13. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1802-1809.
14. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey SG, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367-1377.
15. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1043-1054.
16. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G, Ekelund U, Levy-Marchal C, Jarvelin M-R, Kuh D, Ong KK. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26: 19-26.
17. Ekelund U, Ong KK, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rossner S. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 98-103.
18. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989; 2: 260-273.
19. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. 2011; 121: 2080-2086.
20. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed S, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurles ME, Farooqi IS. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010; 463: 666-670.
21. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, Balkau B, Potoczna N, Horber

- F, O'Rahilly S, Farooqi IS, Froguel P, Meyre D. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes*. 2008; 57: 2511-2518.
22. Thearle MS, Muller YL, Hanson RL, Mullins M, Abdussamad M, Tran J, Knowler WC, Bogardus C, Krakoff J, Baier LJ. Greater impact of melanocortin-4 receptor deficiency on rates of growth and risk of type 2 diabetes during childhood compared with adulthood in Pima Indians. *Diabetes*. 2012; 61: 250-257.
 23. Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E, Jansson A, Lie RT, Platou CG, Nilsson PM, Rukh G, Midthjell K, Hveem K, Melander O, Groop L, Lyssenko V, Molven A, Orholm-Melander M, Njolstad PR. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies. *Diabetes*. 2011; 60: 1637-1644.
 24. Elks CE, Loos RJ, Sharp SJ, Langenberg C, Ring SM, Timpson NJ, Ness AR, Davey SG, Dunger DB, Wareham NJ, Ong KK. Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000284.
 25. Den Hoed M, Ekelund U, Brage S, Grontved A, Zhao JH, Sharp SJ, Ong KK, Wareham NJ, Loos RJ. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes*. 2010; 59: 2980-2988.
 26. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-1839.
 27. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57, prospective studies. *Lancet*. 2009; 373: 1083-1096.
 28. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *Int J Obes*. 2011; 35: 891-898.
 29. Weiss R, Dziuras J, Burgert T.S, Tamborlane W.V, Taksali S.E, Yeckel C.E, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R.S, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2362-2374.
 30. Selim Kurtog'lu, Nihal Hatipog'lu, Mümtaz M aziciog'lu, Mustafa Kendirci, Mehmet Keskin, Meda Kondolot. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Ped Endo*. 2010; 2: 100-106.
 31. Liu L, Hironaka K, Pihoker C: Type 2 diabetes in youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2004; 34; 254-272.
 32. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9: 512-526.
 33. Weiss R, Kaufman F. Metabolic complications of childhood obesity. *Diabetes Care* 2008; 31: S310-5315.
 34. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 57-63.
 35. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2427-2432.
 36. Weiss R, Taksali S.E, Tamborlane W.V, Burgert T.S, Savoye M, Caprio S. Predictors of Changes in Glucose Tolerance Status in Obese Youth. *Diabetes Care*. 2005; 28: 902-909.
 37. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26: 118-124.
 38. Gabir M.M, Hanson RL, Mdana Dabelea, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, MB-CHB, Knowler WC. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for Hyperglycemia in

- the Diagnosis and Prediction of Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1108-1112.
39. Caprio S, Tamborlane WV. Metabolic impact of obesity in childhood: *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 731.
 40. Giannini C, Weiss R, Cali A, Bonadonna R, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Caprio S. Evidence for Early Defects in Insulin Sensitivity and Secretion Before the Onset of Glucose Dysregulation in Obese Youths. *Diabetes*. 20012; 61: 606-614.
 41. Kwiterovich PO., Jr Recognition and Management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 420-4209.
 42. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002; 105: 2712-2718.
 43. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2002; 106: 1930-1937.
 44. Kuller L, Arnold A, Tracy R, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1175-1180.
 45. Campos H, Arnold KS, Balestra ME, Innerarity TL, Krauss RM. Differences in receptor binding of LDL subfractions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 794-801.
 46. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1301-1310.
 47. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, Rue T, Wong ND, Heckbert SR. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *J Amer Coll Cardiol*. 2010; 56: 1034-1041.
 48. Koivisto T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Apolipoprotein B is related to arterial pulse wave velocity in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 214: 220-224.
 49. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents, *Pediatrics* 2006; 118: 1388-1393.
 50. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 13-24.
 51. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221-1231.
 52. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 50: 1282-1293.
 53. Schreuder TC, Verwer BJ, van Nieuwkerk CM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2474-2486.
 54. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 27-38.
 55. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129: 113-121.
 56. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37:917-923
 57. Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, Behling CA, Huang TT, Rosenthal P, Sanyal AJ, Schwimmer JB, Lavine JE. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2093-2102.
 58. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32: 381-387.
 59. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors

- and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008; 118: 277-283.
60. Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2007; 27: 423-433.
 61. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Mini-cis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. 2010; 42: 320-330.
 62. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2169-2180.
 63. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of Fatty liver. *Endocr Rev*. 2008; 29: 939-960.
 64. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19: 371-379.
 65. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, Okunade A, Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 15430-15435.
 66. Maffei C, Banzato C, Brambilla P, Cerutti F, Corciulo N, Cuccarolo G, Di Pietro M, Franzese A, Gennari M, Balsamo A, Grugni G, Iughetti L, Del Giudice EM, Petri A, Trada M, Yiannakou P; Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 May;20(4):266-73. doi: 10.1016/j.numecd.2009.04.005. Epub 2009 Sep 11.
 67. Field AE, Cook NR, Gillman MW. Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood. *Obes Res*. 2005; 13: 163-169.
 68. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann F, Beghetti M, et al. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr*. 2008; 152: 489-493.
 69. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr*. 2008; 152: 73-78.
 70. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-576.
 71. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavalée C, Aubin J, Delvin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation*. 2004; 110: 1832-1838.
 72. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996; 93: 54-59.
 73. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005; 111: 1985-1991.
 74. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008; 51: 635-641.
 75. Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008; 168: 30-37.
 76. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TIA. Growth pattern and the risk of breast cancer in women. *Int J Gynecol Cancer*. 2004; 16 (Suppl. 2): 569-575.
 77. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index and ovarian cancer: a follow-up of 1. Million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1244-1248.
 78. Barlow SE and the Expert Committee. Expert Committee: Recommendations Regarding the Prevention, Assessment and treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007; 120; S164-S192.
 79. Maffei C, Pinelli L, Brambilla P, Banzato C, Valzolgher C, Ulmi D, Candia S, Camma-

- rata B, Morandi A. Fasting Plasma Glucose (FPG) and the Risk of Impaired Glucose Tolerance in Obese Children and Adolescents. *Obesity* 2010, 18, 1437-1442
80. Grandone A, Amato A, Luongo C, Santoro N, Perrone L, Miraglia del Giudice E: High-normal fasting glucose levels are associated with increase prevalence of impaired glucose tolerance in obese children. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31: 1098-102.
81. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, Guandalini C, Savoye M, Rose P, Caprio S: Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1306-1311.
82. Boddy LM, Hackett AF, Stratton G, Changes in BMI and prevalence of obesity and overweight in children in Liverpool, 1998-2006. *Perspect Public Health.* 2009; 129: 127-231.
83. Morandi A, Mascio M, Marigliano M, Miraglia Del Giudice E, Moro B, Peverelli P, Maffei C. Screening for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents: a validation and implementation study. *Pediatric Obesity.* 2012; 2047-6310.
84. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, Kibirige M, Mathew V, Matyka K, McGovern A, Stirling H, Tetlow L, Wales J, Wright N, Clayton P, Hall C. Metformin in obese children and adolescents: the MOCA trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):322-9. doi: 10.1210/jc.2012-2710. Epub. 2012 Nov 21.
85. Maffei C, Banzato C, Rigotti F, Nobili V, Valandro S, Manfredi R, Morandi A. Biochemical Parameters and Anthropometry Predict NAFLD in Obese Children, *JPGN.* 2011; 53: 590-593.
86. Nobili V, Alisi A, Della Corte C, Risé P, Galli C, Agostoni C, Bedogni G. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver: Randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Dec 7. pii: S0939-4753(12)00256-6.