

RIASSUNTO

L'obesità rappresenta attualmente la più diffusa patologia da malnutrizione delle Società occidentali industrializzate e si associa spesso a svariate complicanze invalidanti sia mediche che chirurgiche. Essa è, inoltre, una condizione ad elevata prevalenza ed in continuo e costante incremento, al punto da essere etichettata come una "Epidemia globale".

Nella presente review sono stati analizzati i risultati degli studi più recenti che hanno individuato nella patologia del tessuto adiposo uno dei meccanismi più importanti nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle manifestazioni cliniche ad essa connesse.

Particolare riguardo è stato dato, oltre che alle evidenze epidemiologiche riguardanti i rapporti tra obesità e morbilità e mortalità cardiovascolare, anche alle relazioni tra grado e tipo di obesità, diabete, dislipidemia, ipertensione, e alle ripercussioni di queste condizioni sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra per una corretta valutazione del rischio cardiovascolare del soggetto obeso. Un ultimo paragrafo ha riguardato l'analisi del ruolo sempre più rilevante della correzione dell'eccesso ponderale, tramite adeguati interventi dietetico-comportamentali e/o farmacologici, nelle strategie preventive delle malattie e/o degli eventi cardiovascolari.

Parole chiave

obesità, distribuzione del grasso viscerale, aterosclerosi, rischio cardiovascolare

Obesità e rischio cardiovascolare

**Giuseppe Licata,
Tiziana Di Chiara,
Salvatore Corrao,
Rosario Scaglione**

Dipartimento Biomedico
di Medicina Interna e Specialistica,
Università di Palermo

■ Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nei paesi industrializzati e stanno rapidamente diventando anche la prima causa di morte nel mondo. Negli ultimi anni uno degli obiettivi più importanti della ricerca in ambito cardiovascolare è stato quello di individuare nuovi fattori di rischio e, tra essi, particolare importanza ha assunto l'obesità viscerale, sia per la sua enorme e continua espansione che per la frequente associazione con altri fattori di rischio cardiovascolare c.d. maggiori (1).

Dopo la fine della Seconda Guerra Mondiale, il nostro paese, così come molti altri paesi europei, è andato incontro a un periodo di rapido sviluppo e di crescita economica che ha modificato in maniera radicale le abitudini di vita della popolazione. Il benessere ha consentito una mag-

giore disponibilità e accesso agli alimenti e l'enorme sviluppo tecnologico ha condizionato abitudini di vita sempre più sedentarie. A distanza di alcuni decenni, le malattie del benessere (obesità, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, arteriosclerosi, , cancro, ecc.) si sono diffuse nelle popolazioni occidentali industrializzate quasi in forma epidemica e lo stesso fenomeno si sta manifestando anche in molti paesi in via di sviluppo (2).

Tali malattie, la cui origine è strettamente connessa agli stili di vita, sono caratterizzate da un contesto patogenetico "multifattoriale" e particolarmente importanti risultano in tal senso le interazioni tra "gene ed ambiente". Ciò spiega perché alcuni individui si mantengono perfettamente sani nonostante la vita sedentaria e un'alimentazione ricca e abbondante, mentre altri sviluppano alterazioni metaboliche anche per modeste deviazioni da un sano stile di vita.

Nella presente rassegna analizzeremo gli elementi epidemiologici e fisiopatologici che stanno alla base dell'elevato rischio cardiovascolare del soggetto obeso. Nella prima parte ci soffermeremo su alcune caratteristiche generali, sia epidemiologiche che cliniche, dell'obesità e successivamente analizzeremo il ruolo del tessuto adiposo nello sviluppo dell'aterosclerosi e le relazioni tra l'eccesso ponderale, la distribuzione viscerale del grasso corporeo, la geometria e la funzione ventricolare sinistra.

■ Definizione e classificazione dell'obesità

L'obesità è una condizione definita su base anatomica o morfologica come eccesso

ponderale per eccesso di massa grassa ed individuabile tramite l'analisi delle deviazioni dalla normalità degli indici ponderali. Si deve ad un ricercatore belga, Quételet, l'introduzione, circa 150 anni or sono, del rapporto peso/altezza come indicatore più fedele dello stato ponderale. Successivamente, per ragioni statistiche, l'altezza fu elevata al quadrato e nacque così l'Indice di Massa Corporea, (IMC o Body Mass Index, BMI degli Autori anglosassoni), parametro ormai universalmente utilizzato sia negli studi epidemiologici che nella pratica clinica (3).

Se l'inquadramento clinico del paziente costituisce il primo atto metodologico dal quale deriva il razionale per ogni intervento terapeutico, esso deve poter contare su punti di riferimento con i quali confrontarsi. Di conseguenza, se nella diagnostica dell'eccesso ponderale viene utilizzato il BMI, è opportuno conoscerne i valori di riferimento.

Nel 1991 la Consensus Conference Italiana "Sovrappeso, Obesità e Salute"(4), rivedendo tutti i risultati provenienti dalle maggiori inchieste epidemiologiche di tipo prospettico che avevano confrontato il peso corporeo con la miglior condizione di salute e di sopravvivenza, ha stabilito che il range di valori di BMI, ai quali si associa un rischio di morbilità e mortalità sovrapponibile a quello della popolazione generale, è compreso fra 20 e 25. Questo intervallo di valori è stato leggermente ritoccato nei valori minimi (BMI 18,5) dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), che ha proposto una classificazione oggi ampiamente accettata (2) (Tabella 1).

Tale classificazione soffre, però, di alcuni limiti , perché nel soggetto obeso,

TABELLA 1 - Classificazione degli stati ponderali secondo il WHO.

Classificazione	BMI	Rischio per la salute
Sottopeso	< 18.5	Associato alla malnutrizione
Range normale	18.5 – 24.9	Medio
Sovrappeso	25 – 29.9	Aumentato
Obesità classe I	30 – 34.9	Maggiormente aumentato
Obesità classe II	35 – 39.9	Molto aumentato
Obesità classe III	≥40	Grave

oltre al valore di BMI, devono essere considerate almeno altre due caratteristiche: la distribuzione del tessuto adiposo e la provenienza etnica del paziente (5).

È ormai dimostrato che la distribuzione viscerale del grasso corporeo, a parità di BMI, si associa a maggior rischio di morbidità e mortalità (6).

Le metodiche più sensibili per la misurazione della distribuzione regionale del grasso corporeo e in particolare del grasso viscerale sono la tomografia assiale computerizzata e la risonanza magnetica: esse, però, vengono soprattutto utilizzate nella ricerca scientifica e non sono applicabili nella routine clinica per ovvi motivi economici. La valutazione clinica della distribuzione regionale del grasso può essere effettuata tramite le misurazioni delle circonferenza della vita e dei fianchi e del loro rapporto (Waist hip ratio; WHR). L'uso del WHR è stato raccomandato in letteratura sin dagli anni '80 e successivamente anche dalle Dietary Guidelines for the Americans,

TABELLA 2 - Circonferenza della vita e livello di rischio cardiovascolare.

Grado di rischio	Maschi (cm)	Femmine (cm)
Normale	< 94	< 80
Moderato	94 - 102	80 - 88
Elevato	> 102	> 88

edite ogni cinque anni (7). La circonferenza della vita e il WHR sono correlati in modo sovrapponibile con i fattori di rischio per malattia coronarica, quali gli elevati livelli di pressione arteriosa, l'iperglicemia o i lipidi ematici. Nessuno dei due metodi è risultato significativamente migliore dell'altro nella predizione del rischio, ma dal momento che le modificazioni della sola circonferenza della vita si associano significativamente con i fattori di rischio cardiovascolare (8), questo parametro è quello odieramente più utilizzato nella pratica clinica, anche per la sua facilità di rilevazione. Istituzioni e gruppi di esperti su sovrappeso e obesità dell'adulto hanno recentemente proposto che elevati livelli di rischio si configurino quando la circonferenza della vita è > di 102 cm nei maschi e di 88 cm nelle femmine (2, 8) (Tabella 2).

In tale ambito, altri studi hanno dimostrato che le popolazioni orientali possiedono una maggiore percentuale di grasso corporeo a più bassi livelli di BMI (5). Il fenomeno, legato al diverso rapporto tronco/arti inferiori tipico di questi popoli, non può essere trascurato, dal momento che circa metà della popolazione mondiale vive nell'Asia centro-orientale, e anche perché le cosiddette minoranze etniche stanno assumendo proporzioni sempre più significative in tutto il mondo occidentale. Un altro elemento diagnostico da considerare è legato all'invecchiamento e alle eventuali modificazioni che il peso corporeo può subire con gli anni. Poiché è noto che l'invecchiamento comporta una tendenza alla riduzione della massa muscolare attiva, l'incremento del peso che può configurarsi con gli anni deve essere attribuito ad un prevalente, se non esclusivo, aumento della massa adiposa (9). Come si

distribuisca questo aumento non è ancora del tutto chiaro: dati preliminari sembrano suggerire che nelle età più avanzate l'aumento relativo o assoluto della massa adiposa si associ, almeno in parte, ad aumento del grasso muscolare e viscerale, comportando quindi una modificazione della distribuzione regionale del grasso corporeo. In definitiva, per quel che riguarda l'inquadramento diagnostico e classificativo del paziente obeso, si può affermare che esistono valori di riferimento di normalità per il BMI da individuare nel range 18,5-25. All'interno di questo intervallo, nelle età più giovani, è opportuno mantenersi vicini ai valori più bassi, mentre è consentito nelle età più avanzate raggiungere il limite alto del range di normalità.

■ **Obesità: la nuova epidemia del mondo**

Il fenomeno sovrappeso-obesità è in rapida ed enorme espansione in tutto il mondo.

Nelle società più ricche, l'eccesso di peso è maggiore negli strati socio-economici più bassi e nelle fasce d'età più avanzate (10). I dati del NHANES III (11) mostrano che le percentuali di soggetti in sovrappeso (BMI >25) e con obesità franca (BMI >30) hanno superato negli Stati Uniti d'America il 60% dei maschi adulti ed il 30 % delle donne tra i 50 ed i 60 anni. L'aspetto epidemiologico che colpisce e preoccupa di più è il trend secolare osservato ormai in moltissimi paesi, diversi e distanti tra di loro, per cui nel decennio 1980-1990 sono stati osservati drammatici aumenti del doppio o a volte anche del triplo della prevalenza dell'obesità, ed è per tali motivi che odiernamente l'obesità viene individuata come un'epidemia esplosiva (2) (Figura 1).

I dati provenienti dal NHANES IV mostrano che la prevalenza della sola obesità, aggiustata per età, è aumentata di circa 8 punti percentuali rispetto ai dati del NHANES III, e la grande obesità (BMI>40) si è quasi raddoppiata (12). Tale trend è evi-

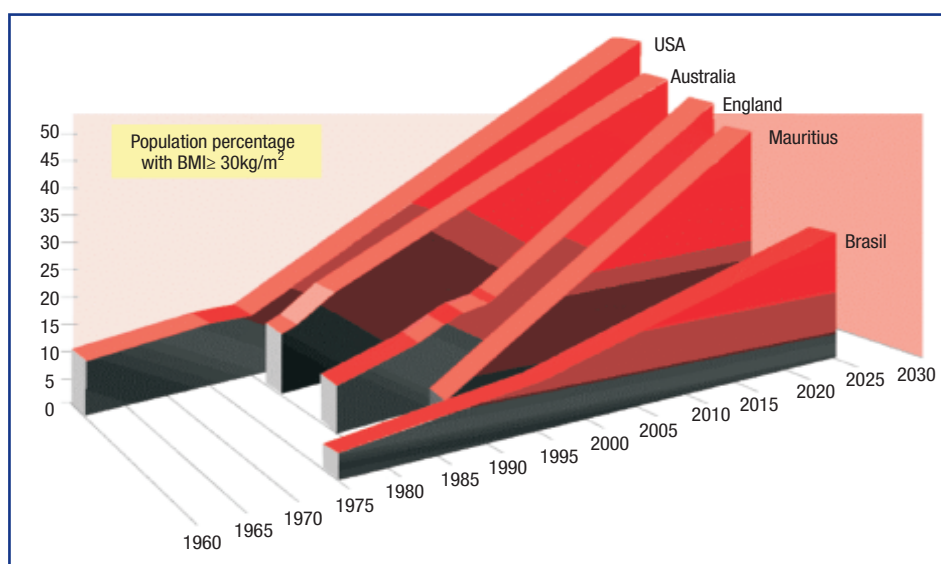


Figura 1
Stime previsionali della prevalenza dell'obesità.

dente anche in altri Paesi occidentali industrializzati, quali per esempio, l'Australia, la Finlandia e l'Olanda, in cui la prevalenza di sovrappeso-obesità negli ultimi dieci anni si è raddoppiata o addirittura triplicata e tale fenomeno sta diventando un problema sanitario importante anche nei paesi in via di sviluppo, come le Repubbliche ex URSS, dove lo sviluppo di tale condizione, ha assunto un andamento ormai di tipo epidemico.

Si è osservato inoltre che, a parità di livelli di BMI, il rischio per diabete o ipertensione arteriosa è maggiore negli asiatici centro-orientali, e ciò appare legato, come precedentemente accennato, alla diversa conformazione somatica. Per tali motivi sono stati ridotti in tali popolazioni i cut-off per individuare il sovrappeso e l'obesità, portando il primo a 23 kg/m² e il secondo a 25 kg/m² (13).

In Italia la prevalenza di obesità (BMI >30) è differente a seconda delle regioni (Tabella 3): molto più elevata nel sud e nelle isole rispetto al centro e al nord (14). I dati ISTAT, pubblicati nel 2001, rivelano che, in Italia, la prevalenza di obesità (BMI >30) si attesta tra il 9 e il 10%, ed essa è più bassa di quella di molti altri paesi del mondo occidentale. A tal proposito sono però opportune alcune osservazioni, ed in particolare:

1. la prevalenza dell'obesità è aumentata del 25% in cinque anni;
2. la somma dei soggetti in sovrappeso e di quelli obesi interessa circa il 50% della popolazione italiana.

Dal momento che in pochi decenni la prevalenza dell'obesità è aumentata in misura epidemica, è impossibile pensare che essa sia attribuibile a mutamenti genetici.

L'ipotesi del gene suscettibile, infatti, implica il ruolo dei fattori ambientali nella slatentizzazione della disposizione all'obesità (15). Segnalazioni interessanti provengono dai risultati di alcuni studi sulle migrazioni e sulla occidentalizzazione di dieta e stile di vita nei Paesi in via di sviluppo, che dimostrano che l'aumento osservato della prevalenza dell'obesità è in stretto rapporto con i cambiamenti dietetico-comportamentali.

Gli indiani Pima che vivono in Arizona, per esempio, pesano in media 25 Kg di più rispetto ai Pima che vivono sulle rive del fiume Maycoba, in Messico.

Un altro aspetto di enorme importanza nella genesi e nella diffusione dell'obesità riguarda il netto incremento di abitudini di vita di tipo sedentario. A tal proposito bisogna ricordare che all'inizio del Novecento il 50% della popolazione degli Stati Uniti e l'80% di quella italiana erano

TABELLA 3 - Prevalenza del sovrappeso (BMI 25-30) e obesità (BMI > 30) in Italia in relazione alle diverse aree geografiche.

	Nord-est	Nord-ovest	Centro	Sud
Maschi %				
sovrappeso	44,5	40,1	46,3	47,3
obesità	8,4	7,0	8,0	10,4
Femmine %				
sovrappeso	30,2	25,3	31,8	34,2
obesità	7,2	7,0	6,9	10,7

impegnati nell'agricoltura, mentre le percentuali attuali sono scese al 5% circa.

In conclusione, la grande epidemia contemporanea di obesità rappresenta il risultato di un mismatch fra gli antichi geni dell'uomo e il nuovo ambiente in cui vive. Accettare tale impostazione eziopatogenetica ha valenze di rilievo che possono coinvolgere sia le strategie terapeutiche che quelle preventive.

■ **Obesità e rischio cardiovascolare: aspetti epidemiologici**

Obesità e Mortalità generale

I principali studi epidemiologici degli ultimi cinquant'anni hanno concordemente dimostrato che valori di BMI superiori a 30 si associano ad una progressiva riduzione dell'aspettativa di vita.

Perché ciò sia dimostrabile, è, però, necessario che gli studi prospettici siano sufficientemente protratti nel tempo. Infatti, mentre per i soggetti che si discostano significativamente dal range ponderale normale, per eccesso o per difetto, l'aumento del rischio di morte diventa apprezzabile già dopo 1-2 anni di follow-up, la "correlazione BMI-mortalità" diventa, invece, significativa solo dopo circa 12 anni di osservazione (16).

Il campione in studio, inoltre, deve essere molto numeroso, come ha scritto Waaler a proposito del Norwegian Study, condotto su 1.700.000 individui (17):

"... negli studi con scarso numero di osservazioni possono esserci difficoltà a dimostrare una qualche correlazione tra BMI e mortalità. Quando il numero dei soggetti studiati aumenta, la prima osser-

vazione sarà una correlazione positiva di tipo lineare; questa sarà successivamente sostituita da curve ad U, le quali diventeranno visibili solo in studi di popolazioni molto numerose". Nelle curve a U il rischio di morte aumenta in modo progressivo ed esponenziale sia nell'area del sottopeso sia in quella del sovrappeso. Il nadir delle curve stesse rappresenta il BMI al quale si associa il minor rischio di mortalità.

A quali valori di BMI aumentano morbidità e mortalità? Oltre 30 o già prima?

Il Nurses Health Study (18) ha dimostrato che la percentuale di rischio popolazione-attribuibile per diabete di tipo 2, malattia coronarica, ipertensione arteriosa e colelitiasi tende a crescere significativamente già per valori di BMI >22 e diventa ancora maggiore oltre 25 ed elevatissima oltre 30. Un moderato sovrappeso e perfino una massa corporea ai limiti superiori del range cosiddetto normale fanno dunque già aumentare le probabilità di contrarre una serie di malattie e il rischio relativo di morte, in particolare per malattia coronarica (1, 3, 4).

Tra le caratteristiche dell'obesità da considerare nella valutazione del rischio globale di un individuo bisogna includere, oltre all'aumento del peso corporeo, anche le fluttuazioni dello stesso (Cycling Syndrome), l'età di insorgenza, la durata dell'obesità ed il tipo di distribuzione del grasso.

Aumenti di peso maggiori di 5 kg dopo i 18 anni, una storia di sovrappeso in adolescenza, una prolungata durata dell'obesità ed una distribuzione del grasso di tipo viscerale aumentano mortalità, morbidità e disabilità associate all'eccesso di peso (1, 2, 4, 6).

Obesità, morbilità e mortalità cardiovascolare

I numerosi studi epidemiologici del recente passato hanno spesso riportato risultati estremamente variabili sul ruolo dell'obesità come predittore di eventi cardio e cerebrovascolari. Infatti la relazione tra i valori di BMI e l'incidenza sia di eventi cardio e cerebrovascolari che della mortalità ad essi connessa risulta in alcuni studi di tipo lineare, in altri secondo una curva c.d. a "J", ed in altri ancora secondo una curva ad "U" (1-4, 17, 19). Le ragioni di tali dati a volte contrastanti è attribuibile, a nostro avviso, soprattutto ad alcune motivazioni di ordine metodologico consistenti in:

- utilizzazione di indici di obesità diversi e frequentemente non omogenei;
- disegni sperimentali spesso differenti (studi longitudinali, retrospettivi e caso-controllo);
- utilizzazione di end point diversi (incidenza, morbosità, mortalità).

Nonostante ciò, i dati epidemiologici più rilevanti sono concordi nell'indicare che:

1. l'incidenza di malattie cardiovascolari aumenta con l'aumentare del peso corporeo e dell'inattività fisica (19, 20);
2. la mortalità totale e per malattie cardiovascolari è più elevata per i quintili di indice di massa corporea maggiori (21);
3. l'incidenza di scompenso cardiaco è significativamente più elevata nei maschi e nelle donne in sovrappeso o francamente obesi, rispetto a controlli normopeso (22);
4. la distribuzione del grasso di tipo centrale si associa ad una maggiore frequenza di malattia coronarica, cerebrovascolare e/o eventi (6);

5. la presenza dell'obesità nell'adolescenza sarebbe predittiva di un maggiore sviluppo di eventi in età adulta, anche se in questa epoca della vita si raggiunge un peso corporeo normale (23).

Un aspetto cui ancora non sono state date risposte esaurienti, per la presenza in Letteratura di pochi studi, riguarda la maggiore o minore incidenza di mortalità cardiovascolare nei soggetti obesi con pregressa malattia coronarica. A tal proposito, i dati di una rielaborazione dello studio di Framingham, riportati recentemente da Kaplan et al. (24), indicherebbero che elevati livelli di BMI si associano dopo quasi quattro anni di follow-up, anche quando corretti per i principali fattori confondenti (età, sesso, fumo ecc.), ad una più elevata frequenza di infarto, stroke e morte improvvisa in soggetti ospedalizzati per un primo evento coronarico.

■ Obesità e aterosclerosi

Elementi fisiopatologici

Le modificazioni della composizione e distribuzione del tessuto adiposo, quali componenti metabolicamente attive, hanno assunto nell'ultimo decennio un ruolo di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi aterogeni legati all'obesità. A tal proposito recentemente Harold Bays (25) ha coniato il termine "Adiposopatya", con cui ha inteso indicare una particolare alterazione della funzione del tessuto adiposo, promossa ed esacerbata dall'accumulo di grasso e dalla sedentarietà, che, in soggetti geneticamente predisposti, può rappresentare lo starter delle alterazioni

che, per esempio, dall'obesità conducono, tramite le caratteristiche componenti della sindrome metabolica (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia), all'aterosclerosi ed alle manifestazioni cliniche ad essa connesse, quali la cardiopatia ischemica e la sua evoluzione verso lo scompenso cardiaco.

Per una migliore comprensione di tali problematiche, l'analisi dei meccanismi aterogeni legati al ruolo del tessuto adiposo nella produzione di sostanze pro-aterogene o alle alterazioni emo-coagulative spesso precocemente osservabili nel sog-

getto obeso, sarà seguita da un paragrafo riguardante gli effetti dell'eccesso ponderale sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra.

1. Ruolo del tessuto adiposo

La comprensione dei meccanismi coinvolti nell'elevata suscettibilità dei soggetti obesi a sviluppare malattie e/o eventi cardio e cerebrovascolari si è negli ultimi anni notevolmente arricchita soprattutto in relazione a numerosi dati concordi nell'indicare che il tessuto adiposo possiede molteplici funzioni, tra cui quella di produrre

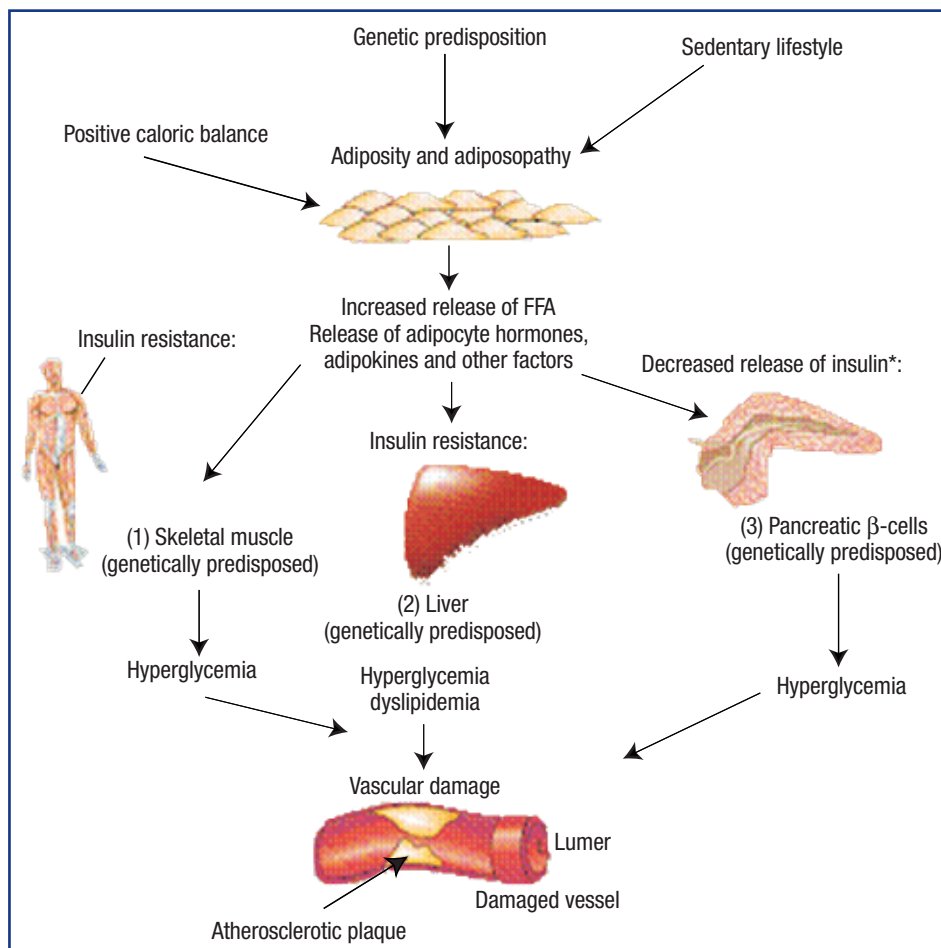


Figura 2
Tessuto adiposo ed aterosclerosi
*modificata da
Bays H. et al. (25)

sostanze proinfiammatorie e proaterogene, dette adipochine. Tali sostanze contribuirebbero in maniera rilevante alla caratterizzazione dell'elevato rischio cardiovascolare associato all'obesità soprattutto viscerale (Figura 2).

a) Adipochine

L'accumulo di cellule adipose a livello viscerale sotto forma di Tessuto Adiposo Viscerale si associa spesso ad insulino-resistenza epatica e periferica. Tale effetto sembra mediato dalla iperproduzione di glicerolo e FFA. Tuttavia di recente è stato anche ipotizzato che la relazione tra insulino-resistenza e incremento del tessuto adiposo viscerale possa trovare fondamento in altre funzioni endocrine e metaboliche proprie degli adipociti. Tra queste l'increzione di peptidi prodotti dal tessuto adiposo, denominati "adipochine", riveste un ruolo di rilievo, oltre che nella modulazione del segnale insulinico, anche e soprattutto nell'insorgenza della disfunzione endoteliale e di alcune alterazioni aterosclerotiche precoci (26, 27).

Sono state identificate numerose sostanze con azione non solo autocrina e paracrina, ma anche endocrina. A queste adipochine è stato attribuito un ruolo di rilievo, non solo nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico, ma anche nel controllo dello stress ossidativo e nel mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale della parete vascolare, meccanismi che globalmente possono contribuire allo sviluppo della disfunzione endoteliale che in ultima analisi conduce all'aterosclerosi. Le principali adipochine prodotte dal tessuto adiposo sono leptina, adiponectina, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, LPL, apoE, angiotensinogeno, PA-

I, TGF- β , IGF-I, resistina, glucocorticoidi, steroidi, e fattori proinfiammatori.

Alcune di queste, come TNF- α , IL-6, leptina e adiponectina sono in grado di influenzare profondamente l'insulino-resistenza e il metabolismo glucidico.

Il TNF- α possiede soprattutto azione paracrina e autocrina ed è capace di stimolare la lipasi ormonosensibile tessutale, incrementando la lipolisi e i livelli di FFA circolanti. Inoltre, a livello muscolare, il TNF- α interferisce con il segnale insulinico e determina down-regulation del trasportatore GLUT-4 per il glucosio. A differenza del TNF- α , l'IL-6 è una sostanza con azione endocrina; viene secreta dai depositi viscerali nel sistema portale ed è in grado, a livello epatico, di alterare il segnale insulinico, stimolare la produzione e la secrezione epatica di trigliceridi e la gluconeogenesi con iperinsulinemia compensatoria. Azioni analoghe, a livello epatico, sono state di recente attribuite anche alla leptina, i cui livelli circolanti sono direttamente proporzionali al BMI ed alla massa grassa. L'adiponectina è l'unica proteina prodotta dal tessuto adiposo che subisce down-regulation in relazione all'eccesso ponderale. I suoi livelli circolanti sono e inversamente correlati con diversi indici di insulino-resistenza: bassi livelli di adiponectina si associano ad aumentato rischio di diabete, correlano con una ridotta utilizzazione periferica del glucosio e con una ridotta ossidazione muscolare degli acidi grassi, oltre, incremento della captazione epatica di acidi grassi e della gluconeogenesi. Per alcune adipocitochine dotate di azione pro-infiammatoria, la cui produzione risulta aumentata nell'obesità, è stato ipotizzato un ruolo diretto anche nella patogenesi della disfunzione endoteliale e

dell'aterosclerosi: al TNF- α è attribuita la capacità di favorire l'adesione e la migrazione dei monociti circolanti nella parete arteriosa e la loro conversione in macrofagi, mentre la leptina favorisce l'accumulo di colesterolo nei macrofagi attivati. Anche l'adiponectina sembra possedere un ruolo fondamentale nella patogenesi della lesione aterosclerotica. È stato, infatti, dimostrato che l'adiponectina si accumula solamente in sede di lesione vascolare, inibendo la proliferazione delle cellule monocitarie e muscolari lisce, antagonizzando l'azione del TNF- α a livello vascolare con modulazione della funzione endoteliale.

A tal proposito alcuni nostri studi hanno permesso di documentare l'esistenza in giovani obesi di una stretta associazione tra distribuzione del grasso viscerale e disfunzione endoteliale insulino-mediata. Tale associazione veniva caratterizzata dalla precoce individuazione in tali soggetti di segni di danno cardiovascolare consistenti, fondamentalmente, in un aumento della massa ventricolare sinistra ed in una disfunzione preclinica del ventricolo sinistro (28). Sembra quindi esistere una stretta interconnessione tra queste due vie, l'insulino-resistenza e la disfunzione endoteliale, nel cui ambito l'adipocita, con la secrezione di adipochine, svolgerebbe un ruolo di primo piano.

b) Alterazioni del sistema coagulativo

Le modificazioni a carico del sistema emocoagulativo possono avere un ruolo importante nella patogenesi della malattia aterosclerotica e degli eventi ad essa correlati, come dimostrato, ad esempio, dal riscontro che un profilo protrombotico-ipofibrinolitico può essere considerato predittivo di car-

diopatia ischemica. Per quel che concerne l'obesità è ben noto che essa è caratterizzata da un incremento dell'attività coagulativa e da una riduzione dell'attività fibrinolitica, come evidenziato anche da alcuni nostri studi che hanno dimostrato che i livelli circolanti di fibrinogeno, fattore VII, PAI e t-PA sono correlati positivamente con il BMI ed il WHR, e negativamente con la funzione ventricolare sinistra (29). Altri studi hanno evidenziato l'esistenza di relazioni dirette tra grasso viscerale e fibrinogeno (30). Un altro aspetto di un certo interesse è rappresentato dai risultati di alcuni studi che dimostrano come alla riduzione del peso corporeo conseguono sia un miglioramento delle alterazioni dei fattori della coagulazione e della fibrinolisi che una ridotta incidenza di malattia coronarica (31).

In conclusione, l'analisi dei risultati di tali studi sembra indicare che i soggetti con obesità centrale sono caratterizzati da un pattern protrombotico-ipofibrinolitico, prettamente aterogeno, e che esso può sensibilmente contribuire al futuro sviluppo di cardiopatia ischemica.

c) Polimorfismi genetici

Il ruolo dei fattori genetici nell'etiopatogenesi delle malattie cardiovascolari è andato negli ultimi anni accrescendosi. L'attenzione di numerosi ricercatori è stata rivolta, tra l'altro, allo studio dei geni del sistema renina-angiotensina, che possono essere a buon diritto considerati "candidati" nel determinare, o più semplicemente favorire, lo sviluppo di fenotipi patologici in ambito cardiovascolare. A tal proposito, particolare rilievo è stato dato al polimorfismo del gene dell'ACE la cui omozigosi per l'allele D sarebbe associata a più elevati livelli di ACE circolante, ipertrofia

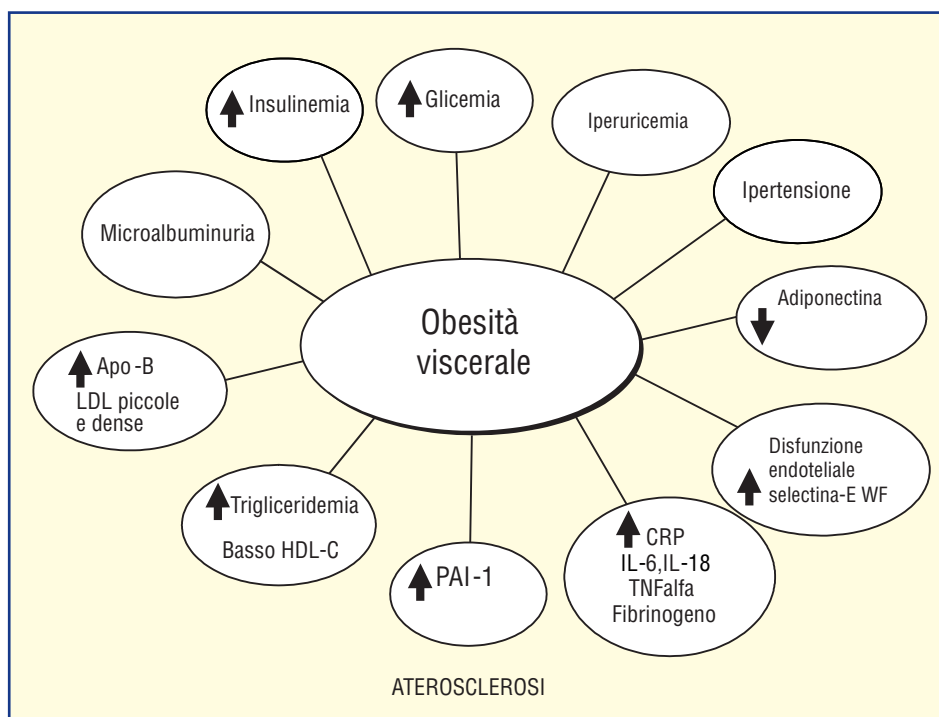
ventricolare sinistra, restenosi dopo angioplastica, segni iniziali di aterosclerosi carotidea e familiarità per eventi cardiovascolari, mentre pareri contrastanti esistono tra questo profilo genetico e la maggiore frequenza di infarto del miocardio. Recenti ricerche del nostro gruppo hanno permesso di evidenziare che i soggetti con obesità centrale presentano nel complesso una maggiore prevalenza di genotipo DD rispetto a soggetti con peso normale. Negli obesi caratterizzati da genotipo DD, abbiamo inoltre documentato valori più elevati di massa ventricolare sinistra, un deficit preclinico della funzione ventricolare, una maggiore frequenza di familiarità per malattie ed eventi cardiovascolari, e segni di disfunzione endoteliale (1, 28).

A questo punto è opportuno sottolineare che le complesse alterazioni fin qui riportate e caratteristiche di una vera e propria

patologia del tessuto adiposo, hanno indotto l'International Diabetes Federation (32) a ritenere l'obesità viscerale l'elemento caratterizzante e lo starter delle alterazioni caratteristiche della "Sindrome metabolica", contrariamente ai criteri identificativi della stessa riportati sia dal WHO (33) che dall'ATP-III (34) in cui l'obesità viscerale è soltanto una delle componenti facoltative.

Per tali motivi ci è sembrato opportuno una sintetica trattazione dei rapporti tra obesità, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia e ipertensione arteriosa, in quanto la valutazione del rischio cardiovascolare del soggetto obeso non può prescindere dall'analisi di quei fattori di rischio maggiori che inesorabilmente con il passare del tempo, in assenza di significative riduzioni ponderali, complicano l'obesità (Figura 3).

Figura 3
Alterazioni aterogene associate all'obesità viscerale.



2. *Obesità e Diabete Mellito*

L'eccesso ponderale esercita un effetto determinante sulla tolleranza glucidica: il rischio di diabete di tipo 2 aumenta progressivamente con l'aumentare del BMI, anche all'interno dell'intervallo di valori considerati normali (18, 35). Tra le caratteristiche dell'obesità è la distribuzione viscerale del grasso quella che maggiormente condiziona l'insorgenza dell'intolleranza al glucosio e successivamente del diabete franco, soprattutto per le sue relazioni con la produzione di FFA e con l'insulino-resistenza. Tale aspetto, già segnalato da Vague in passato, è stato ulteriormente confermato da numerosi studi che hanno dimostrato che la tolleranza glucidica è peggiore negli obesi rispetto ai normopeso e negli obesi con distribuzione del grasso viscerale rispetto a quelli con distribuzione del grasso di tipo periferico (1, 2, 18, 35).

3. *Obesità e dislipidemia*

Elevati valori di BMI si associano a maggiori livelli ematici di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi ed a bassi livelli di colesterolo HDL: è stato calcolato che l'aumento di un punto di BMI si associa a riduzione di 1,1% mg di colesterolo HDL nei ragazzi e di 0.69 mg negli adulti (36). Nell'obesità viscerale la sintesi delle lipoproteine ricche in trigliceridi è aumentata, con ipertrigliceridemia e riduzione della concentrazione ematica della frazione HDL. L'alterazione lipidica caratteristica associata all'obesità viscerale è data dalla presenza di LDL modificate, a bassa concentrazione di colesterolo ed elevata concentrazione di apoproteina B, basso peso molecolare, elevata mobilità elettroforetica, piccola dimensione ed alta

densità. Numerose osservazioni cliniche dimostrano che le LDL piccole e dense sono altamente aterogene e caratterizzano soggetti affetti da ipertrigliceridemia e insulino-resistenza associate ad obesità viscerale. Nell'obesità viscerale, quindi, dall'iperproduzione di LDL ricche in trigliceridi derivano LDL ricche in trigliceridi e povere in colesterolo che, nel fegato, sono metabolizzate in particelle piccole e dense. Nello stesso tempo, la lipasi epatica è anche responsabile della degradazione delle HDL, le quali sono ridotte nella frazione HDL2 (37).

4. *Obesità e ipertensione*

Gli studi di popolazione hanno ampiamente documentato l'esistenza di una frequente associazione tra obesità, soprattutto viscerale, ed ipertensione arteriosa. Tale associazione è caratterizzata da modificazioni peculiari dell'emodinamica sistemica e cardiaca che ne giustificano l'esistenza come entità clinica autonoma (1, 38). Le caratteristiche dell'obesità più importanti nella comprensione dei meccanismi di sviluppo dell'ipertensione arteriosa nei soggetti obesi sono il grado dell'eccesso ponderale, l'età di comparsa e la durata dell'obesità, le modificazioni del peso nel tempo e soprattutto il tipo di distribuzione del grasso (viscerale o sottocutaneo). In relazione a quest'ultimo fattore, la distribuzione del grasso di tipo viscerale è ormai considerata la caratteristica dell'obesità maggiormente gravata da complicanze metaboliche e cardiovascolari.

I principali meccanismi fisiopatologici proposti per spiegare l'associazione obesità- ipertensione sono rappresentati da:

1. gli adattamenti emodinamici propri del-

- l'obesità (elevati volumi intravascolari e cardiaci, elevati valori di portata cardiaca e resistenze vascolari inadeguate) (1, 38);
2. l'iperattività del sistema nervoso simpatico (39);
 3. l'iperinsulinismo e/o insulinarresistenza (40);
 4. le alterazioni dei meccanismi ormonali deputati al controllo del bilancio sodico (41, 42).

L'incremento dei valori di pressione arteriosa nei soggetti obesi non sarebbe altro, quindi, che il risultato di una molteplice e continuata interazione tra questi meccanismi ed altri ancora che per brevità non vengono riportati

In questi ultimi anni, inoltre, nei soggetti obesi particolare attenzione è stata rivolta sia al sistema renina-angiotensina-aldosterone, che all'analisi dei meccanismi ormonali deputati al controllo del bilancio sodico. A tal proposito, è stata dimostrata una ritardata e/o deficitaria soppressione dell'attività reninica e dell'aldosterone ed un mancato incremento dell'ANF dopo carico salino acuto sia in animali resi obesi (43) che in giovani con obesità centrale esenti dai maggiori fattori di rischio cardiovascolare (41). Ciò testimonia, a nostro avviso, che tali soggetti non sono in grado di smaltire, verosimilmente anche per modificazioni genetiche, il sodio in eccesso. A ulteriore conferma della precocità del coinvolgimento delle alterazioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone nella genesi dell'ipertensione nell'obesità, i risultati di alcuni studi del nostro gruppo indicano che i valori di attività reninica plasmatica sono più elevati non solo negli obesi ma anche nei figli normotesi di ge-

nitori contemporaneamente sia obesi che ipertesi, e che in tali soggetti era presente una relazione significativa tra i valori di attività reninica plasmatica e la massa ventricolare sinistra (44).

Tali alterazioni risultano, a nostro avviso, di valenza patogenetica, in quanto gli elevati valori di PRA ma soprattutto l'incapacità a smaltire il sodio in eccesso rappresentano in alcuni gruppi di soggetti, quali gli ipertesi sodiosensibili, gli obesi ed i pazienti con deficit contrattile del ventricolo sinistro, un elemento fisiopatologico particolarmente negativo nel futuro sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori.

Un altro aspetto rilevante nella comprensione delle relazioni tra rischio cardiovascolare ed obesità riguarda gli effetti diretti dell'eccesso ponderale sul cuore ed, in particolare, sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra.

5. Obesità e geometria ventricolare sx

L'ecocardiografia quantitativa ha rappresentato negli ultimi 20 anni una metodologia diagnostica di eccezionale importanza perché ha consentito, tra l'altro, la misurazione accurata del peso del ventricolo sinistro. Essa è stata largamente utilizzata da diversi gruppi di ricercatori anche per analizzare le modificazioni strutturali cardiache in corso di obesità. Tramite metodica ecocardiografica è stato possibile individuare precocemente un'apprezzabile percentuale di soggetti obesi con ipertrofia ventricolare sinistra. È stato altresì dimostrato che l'eccesso ponderale, quando associato all'ipertensione arteriosa, raddoppia la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra determinata dalla sola ipertensione. Alcuni studi indicano, inoltre, che la prevalenza di ipertrofia ventricola-

re sinistra si incrementa significativamente nei soggetti obesi, sia normotesi che ipertesi, in confronto con i rispettivi controlli normopeso (45).

Il meccanismo responsabile della frequente presenza di ipertrofia ventricolare sinistra negli obesi è da ricercare fondamentalmente, oltre che nelle modificazioni del carico emodinamico (aumento dei volumi cardiaci e circolanti e della portata cardiaca) sul ventricolo sinistro, anche e soprattutto nell'intervento di alcuni fattori di crescita, frequentemente associati all'obesità, tra cui particolare rilievo è stato dato negli ultimi anni, anche dalla nostra Scuola, al TGF β ed ai suoi rapporti con il Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (46).

Nei soggetti obesi e soprattutto in quelli con obesità viscerale l'ipertrofia ventricolare sinistra, associata o meno a ipertensione, rappresenta un fattore di rilievo per la individuazione del rischio cardiovascolare, anche se bisogna sottolineare che l'aumento della massa ventricolare sinistra regredisce in tali soggetti molto rapidamente e significativamente con il dimagrimento.

In un nostro studio, infatti, abbiamo dimostrato che una moderata riduzione del peso corporeo (circa 10% del peso iniziale) in giovani soggetti con obesità centrale si associa ad una significativa riduzione della massa e del diametro telediastolico del ventricolo sinistro (1).

6. Obesità e funzione ventricolare sinistra

Le ripercussioni dell'eccesso ponderale sulla funzione ventricolare sinistra sono state descritte da Alexander nei grandi obesi e, oltre dieci anni orsono, anche dal nostro gruppo nei soggetti con obesità

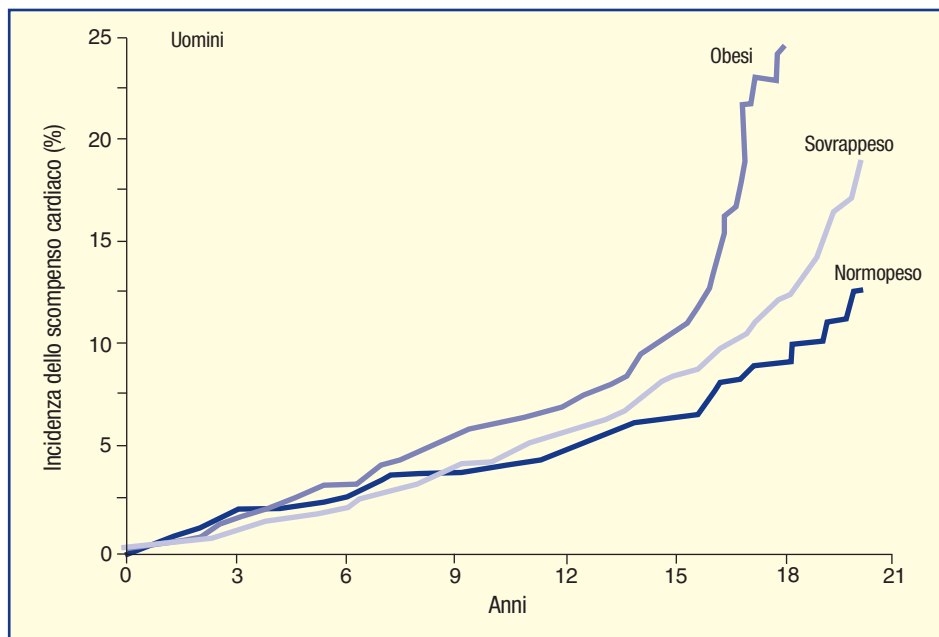
lieve o moderata. Nei grandi obesi Alexander distingueva, in base all'analisi della funzione ventricolare sinistra, due gruppi di soggetti:

1. obesi con ipertrofia ventricolare sinistra adeguata a mantenere normale lo stress parietale e con efficienza sistolica conservata;
2. obesi con ipertrofia ventricolare sinistra inadeguata alla dilatazione ventricolare con netto aumento dello stress parietale e disfunzione sistolica.

Alcuni studi del nostro gruppo condotti negli anni 90 hanno permesso di dimostrare che in giovani, sia obesi che in sovrappeso, è possibile documentare l'esistenza di una disfunzione ventricolare sinistra preclinica, caratterizzata da una riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, sia a riposo che dopo sforzo, associata a modificazioni precoci della funzione diastolica consistenti in un alterato e ritardato riempimento ventricolare sinistro. Tali modificazioni erano condizionate oltre che dal grado dell'obesità, anche dalla sua durata (47).

L'individuazione di alterazioni precoci della funzione ventricolare sinistra in giovani in sovrappeso, ma peraltro sani, è stata indirettamente confermata dai risultati di una recente rielaborazione dei dati di Framingham che indicano che l'incidenza di scompenso cardiaco è significativamente maggiore sia nei soggetti obesi che nei soggetti in sovrappeso rispetto a controlli normopeso (22) (*Figura 4*). La disregolazione degli ormoni deputati al controllo del bilancio sodico precedentemente descritta, potrebbe rappresentare, a nostro avviso, uno dei meccanismi che può condurre più precocemente ad una con-

Figura 4
 Incidenza dello scompenso cardiaco in rapporto alla presenza di sovrappeso o obesità
 *modificata da Kenchaiah et al. (22)



clamata disfunzione ventricolare sinistra e, quindi, allo scompenso cardiaco.

■ Prospettive preventive e terapeutiche

I numerosi dati epidemiologici, fisiopatologici e clinici indicativi di una precoce compromissione della geometria e della funzione cardiaca nei soggetti con obesità centrale e degli effetti aterogeni svolti dall'eccesso di tessuto adiposo viscerale, tramite la produzione di citokine infiammatorie e di sostanze lesive sull'endotelio vascolare, permettono di individuare nell'obesità soprattutto di tipo viscerale un fattore di rischio cardiovascolare emergente.

Infatti, anche se in una prima fase dell'obesità tali modificazioni possono essere reversibili in seguito ad un appropriato decremento ponderale, è indubbio che nel

tempo esse diventino irreversibili, anche perché l'obesità, se non adeguatamente e tempestivamente corretta, innesca e molto spesso si associa ad altri fattori di rischio cardiovascolare, cosiddetti "maggiori", quali l'ipertensione arteriosa, l'intolleranza agli idrati di carbonio e/o diabete manifesto e le iperdislipidemie, che conducono più o meno rapidamente agli eventi, quali la cardiopatia ischemica e lo stroke. Ciò impone, pertanto un costante impegno volto non solo al raggiungimento di un ottimale decremento ponderale, ma anche ad individuare misure idonee a far sì che esso si mantenga costante nel tempo.

Per tali motivi la riduzione del peso corporeo rappresenta un obiettivo di primaria importanza per un'effettiva riduzione del rischio cardiovascolare, come altresì suggerito dall' "International Task Force on the prevention and treatment of obesity" (48). Essa deve essere raggiunta con la combinazione di un'appropriata e razio-

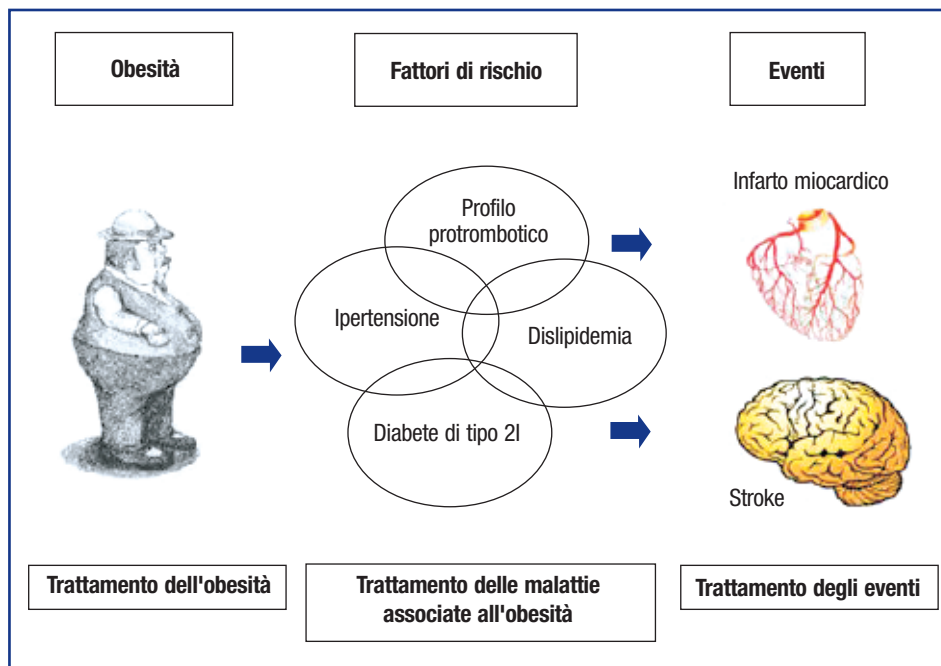


Figura 5
Management e trattamento dell'obesità e dei fattori di rischio cardiovascolare associati.

nale restrizione calorica, con un'attività fisica regolare e continuata, con adeguati programmi di socializzazione e di terapia psico-comportamentale ed eventualmente anche con l'ausilio di farmaci che si dimostrino efficaci nel raggiungimento di un effettivo decremento ponderale (1, 2, 20, 48, 49).

A tal proposito appaiono incoraggianti i risultati dello studio RIO-Europe (50) in cui è stato osservato che il rimonabant, un inibitore degli endocannabinoidi, è in grado di determinare una significativa riduzione dell'obesità addominale (6,5 cm in meno di circonferenza vita per i soggetti che assumevano il dosaggio più elevato - 20 mg) insieme a significativi benefici sul profilo lipidico e glucidico. Per quanto attiene, inoltre, la composizione degli alimenti, esiste un consenso generale sulla necessità che i pazienti obesi eseguano una dieta povera di grassi saturi (o idrogenati)

e di colesterolo, limitino l'assunzione di zuccheri semplici ed aumentino l'introito di frutta, vegetali, cereali e pesce.

La riduzione dell'introito calorico dovrebbe essere di 500-1000 calorie al giorno, al fine di ottenere un decremento ponderale di circa 0,5-1,0 Kg per settimana e, nell'arco di 6-12 mesi, un decremento ponderale pari a circa il 7-10% del peso di partenza. Successivamente, dovrà essere programmato un regime dietetico e di attività fisica che valga a mantenere, o a ridurre ulteriormente ma lentamente, il peso raggiunto. È stato peraltro dimostrato in modelli sperimentali che la restrizione calorica è in grado di aumentare la sopravvivenza, soprattutto tramite un'aumentata produzione di ossido nitrico (51). In conclusione, la correzione dell'eccesso ponderale rappresenta oggi uno degli obiettivi prioritari nella gestione del rischio cardiovascolare individuale ed è ormai previ-

SUMMARY

Obesity could be considered a new global health epidemic above all others, especially when it is characterized by central fat distribution. This is illustrated by dramatic provisional data, indicating a continuous increase in the trend of overweight and obese individuals in several countries, including the USA and countries in Europe. Several epidemiological, pathophysiological and clinical studies clearly indicate that two of the major independent risk factors for cardiovascular disease or events are being overweight, and obesity. Accordingly, weight loss and prevention in weight gain has to be considered one of the most important strategies to reduce the incidence of cardiovascular disease.

sta dalle Linee Guida delle più importanti associazioni Scientifiche e politico-sanitarie, al fine di rendere più efficaci le strategie preventive delle malattie e/o degli eventi cardiovascolari (52) (Figura 5). ■

■ Bibliografia

1. Licata G, Corrao S, Parrinello G, Scaglione R. *Obesity and Cardiovascular diseases*. Excerpta Medica 1996; 5-166.
2. World Health Organization, Report of a WHO consultation on obesity: Obesity: preventing and managing the global epidemic, World Health Organization, Geneva, Switzerland (1997).
3. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. *The disease burden associated with overweight and obesity*. JAMA 1999; 282: 1523-1529.
4. Crepaldi G, Belfiore F, Bosello O, Caviezel F, Contaldo F, Enzi G, Melchionda N. *Special report: Italian Consensus Conference-Overweight, Obesity and Health*. Int J Obesity 1991; 15: 781-790.
5. WHO Expert Consultation. *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. Lancet 2004; 363: 157-163.
6. Larsson B, Svardsudd K, Welin L. *Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and heart: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1913*. BMJ 1984; 288, 1401-1404.
7. Schneeman BO, Mendelson R. *Dietary guidelines: past experience and new approaches*. J Am Diet Assoc 2002; 102: 1498-500.
8. Han TS, van Leeuwen EM, Seidell JC, Lean MEJ. *Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample*. BMJ 1995; 311: 1401-1405.
9. Zamboni M, Armellini F, Harris T, Turcato E, Micciolo R, Bergamo-Andreis IA, Bosello O. *Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in*

- women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 111-115.
10. Seidell JC. *Prevalence and time trends of obesity in Europe*. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 816-822.
 11. NIH. NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The Evidence Report. Bethesda 1998.
 12. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000*. *JAMA* 2002; 288: 1723-1727.
 13. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. *Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship*. *Obesity Rev* 2002; 3: 141-146.
 14. Pagano R, La Vecchia C. *Overweight and obesity in Italy, 1990-1991*. *Int J Obes* 1994; 18: 665-669.
 15. Neel JV. *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* *Bull WHO* 1962; 77: 694-703.
 16. Feinleib J. *Epidemiology of obesity in relation to health hazards*. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1019-1028.
 17. Waaler HT. *Height, weight and mortality. The Norwegian experience*. *Acta Med Scand* 1984; 679 (Suppl): 1-56.
 18. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. *Weight, weight change, and coronary heart disease in women*. *JAMA* 1995; 273: 461-465.
 19. Feinleib M, McNamara PM, et al. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. *Circulation* 1983; 67: 968-976.
 20. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. *Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women*. *Circulation* 2006; 113: 499-506.
 21. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. *Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-1105.
 22. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. *Obesity and the risk of heart failure*. *N Engl J Med*. 2002; 347(5): 358-359.
 23. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. *Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents*. *N Engl J Med* 1992; 327, 1350-1355.
 24. Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. *Predictors of subsequent coronary events, stroke and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction*. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 654-664.
 25. Bays H, Abate N, Chandalia M. *Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia*. *Future Cardiology* 2005; 1(1): 39-59.
 26. Fasshauer M, Paschke R. *Regulation of adipocytokines and insulin resistance*. *Diabetologia* 2003; 46: 1594-1603.
 27. Diez JJ, Iglesias P. *The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease*. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300.
 28. Licata G, Di Chiara T, Licata A, Triolo G, Argano C, Parrinello G, Pinto A, Corrao S, Duro G, Scaglione R. *Relationship between circulating E-selectin, DD genotype of angiotensin converting enzyme, and cardiovascular damage in central obese subjects*. *Metabolism* 2003, 52;(8): 999-1004.
 29. Licata, R. Scaglione, G. Avellone, A. Ganguzza, S. Corrao, S. Arnone, Di Chiara T. *Haemostatic function in young subjects with central obesity: Relationship with left ventricular function* *Metabolism* 1995; 44(11): 1417-1421.
 30. Vague JL, Morange P, Renucci JF, Alessi MC. *Fibrinogen, obesity and insulin resistance*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10 (suppl 1): 25-28.
 31. Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, Kriwanek S, Krzyzanowska K, Bartok A, Roka R, Minar E, Schernthaner G. *Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients*. *Obes Res* 2003; 11 (8): 950-956.
 32. The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org
 33. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a

- WHO document. WHO/NCD/NCS/99.2: 31-33, 1999.
34. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
 35. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
 36. Anderson KM, Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Longitudinal and secular trends in lipoprotein cholesterol measurements in a general population sample: The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis* 1987; 68: 59-66.
 37. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, Lupien PJ, Després Jp. *The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men.* *Diabetes Care* 1996; 19: 629-637.
 38. Licata G, Scaglione R, Capuana G, Parrinello G, Di Vincenzo D, Mazzola G. *Hypertension in obese subjects: a distinct hypertensive subgroup.* *J Hum Hypertens* 1990; 4: 37-41.
 39. Landsberg L, Krieger DR. *Obesità, metabolism and the sympathetic nervous system.* *Am J Hypertens* 1989; 2: 1255-1325.
 40. Hennes MI, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. *Insulin-resistant lipolysis in abdominal obese hypertensive individuals.* *Hypertension* 1996; 28:120-126.
 41. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. *Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load.* *Hypertension* 1994; 23 (suppl I): 20-24.
 42. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiara MA, Merlino G, Cecala MG. *Central obesity and hypertension: relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity and diastolic blood pressure in young obese subjects.* *Am J Hypertens* 1994; 7: 314-320.
 43. West DB, Wehberg KE, Kieswetter K, Granger JP. Blunted natriuretic response to an acute sodium load in obese hypertensive dogs. *Hypertension* 1992; 19 (suppl 1): 96-100.
 44. Licata G, Scaglione R, Corrao S, Ganguzza A, Mazzola G, Arnone S, Dichiara MA, Licata A, Merlino G, Di Chiara T. *Hereditary and obesity-associated hypertension: impact on hormonal characteristics and left ventricular mass.* *J Hypertens* 1995; 13: 611-618.
 45. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. *The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass.* *J Am Coll Cardiol.* 2001, 1; 37(7): 1957-1962.
 46. Parrinello G, Licata A, D Colomba D, Di Chiara T, Argano, Bologna P, Corrao S, Avellone G, Scaglione R, Licata G. *Left ventricular filling abnormalities and obesity associated hypertension: relationship with overproduction of circulating Transforming growth factor beta1.* *J Hum Hypertens* 2005; 19 (7): 543-550.
 47. Licata G, Scaglione R, Paterna S, Parrinello G, Indovina A, Dichiara MA, Alaimo G, Merlino G. *Left ventricular function response to exercise in normotensive obese subjects: influence of degree and duration of obesity.* *Int J Cardiol* 1992; 37: 223-230.
 48. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276, 1907-1915.
 49. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. *Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.* *JAMA* 2003; 289(14): 1799-804.
 50. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on*

weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005; 365 : 1389-1397.

51. Nisoli E, Tonello C, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Falcone S, Valerio A, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO. *Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS.* Science 2005; 310: 314-317.

52. Thompson PD, Buchner D, Pina IL. *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity).* Circulation 2003; 107:3109-3116.