



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Corso di laurea specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

**“Obesità infantile: la Sindrome Metabolica e la sua
prevenzione. Studio di prevalenza”**

Relatore

Prof. Giuseppe Saggese

Candidato

Filippo Biasci

Anno accademico 2013/2014

INDICE

Riassunto pag. 2

Introduzione pag. 11

- **Obesità**
 - *Definizione*
 - *Epidemiologia*
 - *Eziopatogenesi*
 - *Obesità primaria*
 - *Obesità secondaria*
 - *Valutazione dell'adiposità*
 - *Aspetti clinici dell'obesità*
 - *Complicanze*

- **Sindrome Metabolica**
 - *Definizione*
 - *Prevalenza*
 - *Eziopatogenesi*
 - *Criteri diagnostici*
 - *NAFLD*
 - *Complicanze*
 - *Prevenzione*

Studio pag. 48

- **Finalità dello studio**

- **Materiali e metodi**
 - *Pazienti*
 - *Disegno dello studio*
 - *Metodi*

- **Risultati**

- **Discussione**

- **Conclusioni**

Bibliografia

RIASSUNTO

L'obesità identifica una condizione di eccesso ponderale caratterizzata da un aumento del grasso corporeo. È una condizione cronica, ad eziologia multifattoriale, che negli ultimi anni sta sempre più rivestendo un ruolo importante a causa dell'aumento di prevalenza di questa condizione. Nel 2015 sono attese stime di sovrappeso e obesità dell'ordine di 2,3 miliardi e 700 milioni rispettivamente.

L'obesità infantile, a maggior ragione, deve destare preoccupazione alla luce delle sempre maggiori evidenze del rischio di evolvere verso una obesità in età adulta, così come per le complicanze, che comprendono Sindrome Metabolica, malattie cardiovascolari, Steatoepatite e Diabete Mellito tipo 2.

La forma più frequente di obesità è quella essenziale, legata principalmente ad uno squilibrio tra apporto e dispendio energetico, per il resto l'obesità può essere determinata da malattie genetiche, endocrinologiche e metaboliche.

Lo sviluppo di obesità è sempre il risultato di una interconnessione tra fattori genetici ed ambientali, negli ultimi anni sta sempre più prendendo

piede il concetto di epigenetica, intesa come l'insieme dei fattori ambientali in grado di modificare l'espressione genica senza però agire direttamente e senza modificare il codice genetico.

Misurazione del BMI, delle pliche cutanee, della circonferenza vita e della circonferenza fianchi rappresentano i primi approcci ad un paziente sovrappeso, a queste può essere associato l'utilizzo di una bilancia impedenziometrica utile non soltanto dal punto di vista diagnostico, ma anche per il follow-up al quale i giovani in sovrappeso vengono sottoposti.

Tra le complicanze dell'obesità infantile particolare importanza è rivestita dalla Sindrome Metabolica, intesa come un cluster di pericolosi fattori di rischio per malattie cardiovascolari e diabete mellito tipo 2. Include obesità centrale, ipertensione, dislipidemia e intolleranza al glucosio. Insieme, questi fattori di rischio identificano nell'insulinoresistenza un comune meccanismo fisiopatologico.

La prevalenza della Sindrome Metabolica a livello globale calcolata utilizzando i criteri IDF (International Diabetes Federation) è risultata intorno al 3.1%, con un range compreso tra 0.1% - 19.2%. Questi valori aumentano al 6.7% nel campione dei pazienti in sovrappeso e al 23.2% negli obesi. La prevalenza di Sindrome Metabolica varia anche in base alla regione geografica considerata, con l'Europa che presenta una bassa

prevalenza (2.2% nell'intera popolazione pediatrica e 21% tra gli obesi) e il Medio Oriente dove si raggiungono i valori più elevati (6.8% nell'intera popolazione pediatrica e 37% tra gli obesi).

La Sindrome Metabolica ha subito nel tempo una serie di cambiamenti per quanto riguarda i criteri diagnostici utili ad identificare questa patologia, poi, nel 2005, l'International Diabetes Federation ha riunificato tutte le classificazioni in una soltanto in modo da raggiungere una maggiore "universalità diagnostica".

Attualmente, per fare diagnosi di Sindrome Metabolica in età pediatrica, è necessario avere una circonferenza-vita (CV) > 90th percentile più due criteri a scelta tra: HDL < 40 mg\dl, TAG > 150 mg\dl, glicemia > 100 mg\dl, pressione arteriosa sistolica > 130 mmHg o pressione arteriosa diastolica > 85 mmHg.

Una condizione fortemente associata alla Sindrome Metabolica è la steatosi epatica non alcolica (o malattia epatica grassa non alcolica). Questa è il più comune disturbo cronico epatico nei paesi occidentali e include uno spettro di alterazioni che vanno dalla steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH), alla fibrosi e alla cirrosi epatica.

Si tratta di una condizione associata a dislipidemia, obesità e insulinoresistenza; infatti una caratteristica comune tra Sindrome

Metabolica e NAFLD è proprio la sottostante condizione di insulinoresistenza. Negli ultimi anni si è posto progressivamente più attenzione a questa condizione clinica poiché essa è stata associata alla Sindrome Metabolica con una frequenza sempre maggiore, tanto da esserci attualmente una volontà di inserirla come ulteriore criterio diagnostico di Sindrome Metabolica.

La Sindrome Metabolica è un importante fattore di rischio per complicanze cardiovascolari e sviluppo di diabete mellito tipo 2. La condizione di insulinoresistenza e lo stato pro-infiammatorio che si accompagnano all'obesità determinano uno squilibrio metabolico tale da facilitare aumenti di pressione arteriosa, l'inizio o la progressione di un danno aterosclerotico e, dopo una iniziale fase iperinsulinemica conseguente all'insulinoresistenza, possono portare ad un deficit di secrezione insulinica che in ultima analisi determina un aumento dei livelli ematici di glucosio e la comparsa di diabete mellito tipo 2.

Riveste perciò una importanza fondamentale la prevenzione della Sindrome Metabolica, che comprende sia una prevenzione dell'obesità infantile, sia un trattamento di quest'ultima in modo da far regredire il quadro e impedire lo sviluppo di Sindrome Metabolica. La prevenzione deve essere diretta non soltanto al bambino e alla sua famiglia ma, più in

generale, deve essere estesa con interventi a livello di scuola, istituzioni, media, industria alimentare.

Le misure preventive che possono essere messe in atto comprendono una promozione dell'allattamento al seno nei primi mesi di vita, una modifica e un controllo della dieta intesa soprattutto come una modifica dell'approccio al cibo e del comportamento alimentare, una promozione dell'attività fisica programmata e non, l'eventuale utilizzo di farmaci come "ultima spiaggia", il controllo e la prevenzione dell'ipovitaminosi D che spesso si associa ad obesità e rappresenta un importante fattore di rischio di insulinoresistenza e di infiammazione sistemica e infine il riconoscimento di un eventuale Early Adiposity Rebound, la cui precocità è risultata direttamente proporzionale al rischio di sviluppo di Sindrome Metabolica.

Finalità dello studio

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di Sindrome Metabolica in un campione di pazienti obesi (BMI > 95th percentile) afferenti alla clinica pediatrica di Pisa dal 2011 al 2014. Questa prevalenza è stata poi confrontata con quelle presenti in letteratura a livello regionale, europeo e mondiale. I pazienti con Sindrome Metabolica sono stati poi suddivisi in maschi e femmine per valutare la concordanza

con i dati presenti in letteratura che evidenziano una prevalenza maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile.

Nel campione analizzato sono stati identificati anche i pazienti “ad alto rischio” cioè coloro i quali presentavano una circonferenza-vita (CV) > 90th percentile ma uno soltanto dei due criteri ulteriormente necessari per porre la diagnosi, a loro è volta la principale attenzione in termini di terapia e follow-up.

Infine i pazienti con Sindrome Metabolica hanno eseguito una ecografia addominale con lo scopo di identificare quanti di questi presentavano steatosi epatica.

Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato su un campione di 174 bambini ed adolescenti obesi, di età compresa tra i 6 ed i 16 anni, divisi in 92 maschi e 82 femmine, esaminati presso l’ambulatorio dell’Obesità e della Sezione interna di Endocrinologia dell’U.O. Pediatria Universitaria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana, Direttore Prof. Giuseppe Saggese dal 2011 al 2014.

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad inquadramento auxologico con valutazione di peso, peso SDS, statura, statura SDS, BMI, BMI Z-score (BMI SDS) e stadio puberale. Nell’ambito della valutazione del peso dei pazienti

è stata utilizzata anche una bilancia impedenziometrica. Sono stati inoltre valutati: circonferenza vita (CV), circonferenza fianchi (CF) e rapporto vita/fianchi (WHR). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico a digiuno per la valutazione dei livelli di glicemia, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, ALT, AST.

A tutti i pazienti è stata misurata la pressione arteriosa utilizzando tre diverse misurazioni, eliminando la prima dove la reazione di allerta del bracciale è massima e facendo poi una media delle altre due. Il valore misurato è stato sia valutato usando i cut-off IDF (sistolica > 130 mmHg; diastolica >85 mmHg) sia, in linea con la tecnica usualmente utilizzata nell'ambulatorio dell'obesità della clinica pediatrica di Pisa, con le tavole corrette per sesso, età ed altezza dei pazienti.

Ai pazienti affetti da Sindrome Metabolica è stata prescritta inoltre, in sede di visita, una ecografia addominale, eseguita successivamente presso l'U.O. di Radiodiagnostica di Pisa, volta ad evidenziare l'eventuale presenza di statosi epatica.

Risultati

Lo studio di prevalenza eseguito sul campione di 174 pazienti obesi presso la clinica pediatrica di Pisa ha evidenziato una prevalenza di Sindrome Metabolica diagnosticata secondo i criteri IDF del 14.4%. Questa

percentuale è risultata inferiore sia a quella presente in Toscana (26%), sia a quella europea (21%), sia a quella mondiale (23.2%).

Lo studio “modificato” con le tavole dell’NHBPEP per la misurazione della pressione arteriosa corrette per sesso, età e altezza corporea ha portato alla diagnosi di Sindrome Metabolica in altri 5 pazienti, facendo salire la prevalenza al 17.3%.

Il numero dei soggetti maschi affetti da Sindrome Metabolica sono risultati in numero e in percentuale maggiore rispetto alle femmine, in accordo con la tendenza riportata in letteratura.

I soggetti “ad alto rischio” di sviluppo di Sindrome Metabolica sono risultati essere 15, con una propensione ad avere, nell’80% di questi pazienti, un valore HDL < 40 mg\dl. Questi pazienti sono stati inseriti in un programma di stretto monitoraggio terapeutico al fine di prevenire l’insorgenza di Sindrome Metabolica.

Infine, tra i 25 pazienti affetti da Sindrome Metabolica evidenziati nel nostro studio, il 60% ha mostrato avere un quadro di steatosi epatica, a dimostrazione della volontà di numerosi ricercatori di inserire questa condizione tra i criteri diagnostici della Sindrome Metabolica.

Sarà importante e interessante rivalutare questi pazienti nel tempo allo scopo di valutare l’efficacia delle nostre strategie di intervento ed

eventualmente i risultati futuri potranno servire da spunto per
incrementarle e migliorarle.

INTRODUZIONE

OBESITA'

Definizione

L'obesità identifica una condizione di eccesso ponderale caratterizzata da un aumento del grasso corporeo. E' una condizione cronica, ad eziologia multifattoriale, che negli ultimi anni ha subito un notevole aumento dell'incidenza e della prevalenza tanto da rivestire sempre più un ruolo fondamentale sul piano economico e sociale. L'obesità infantile, a maggior ragione, ha particolare importanza perché predittiva di obesità nell'età adulta. Questo problema non riguarda soltanto i paesi ad alto reddito, ma si sta sempre più diffondendo anche nei paesi ad intermedio e basso reddito; al giorno d'oggi l'epidemia di obesità e le sue relative conseguenze quali Sindrome Metabolica, Diabete Mellito tipo 2, disturbi cardiovascolari e il disturbo da fegato grasso non alcolico (NAFLD) sono considerati come un problema di salute globale.[1]

Epidemiologia

Il problema dell'eccesso ponderale e dell'obesità è in aumento in tutto il mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attualmente ci sono 1.4 miliardi di soggetti in sovrappeso e 400 milioni di persone obese nel mondo; nel 2015 ci si aspetta che queste raggiungano i 2.3 miliardi e i 700 milioni, rispettivamente.

Riguardo l'obesità infantile sono a rischio di diventare adulti obesi:

- Il 90% degli adolescenti obesi;
- il 75% dei dodicenni obesi;
- il 41% dei bambini obesi a sette anni d'età;
- il 25% dei bambini obesi nel periodo prescolastico;
- il 14% dei neonati obesi .[2]

Nel 2012 negli Stati Uniti è stata trovata una prevalenza dell' 8.1% di neonati sovrappeso e un 16.9% di bambini e adolescenti (range d'età 2-19) in eccesso ponderale.[3] Sempre negli Stati Uniti grazie ad uno studio comprendente soggetti di 5-6 anni d'età, rivalutati poi a 14-15 anni, è stato documentato un aumento della prevalenza di obesità infantile (dal

23.7% fino al 37.8%) associato però ad una diminuzione per quanto riguarda l'incidenza (da un 5.4% in prima elementare a un 1.7% a 14 anni).[4]

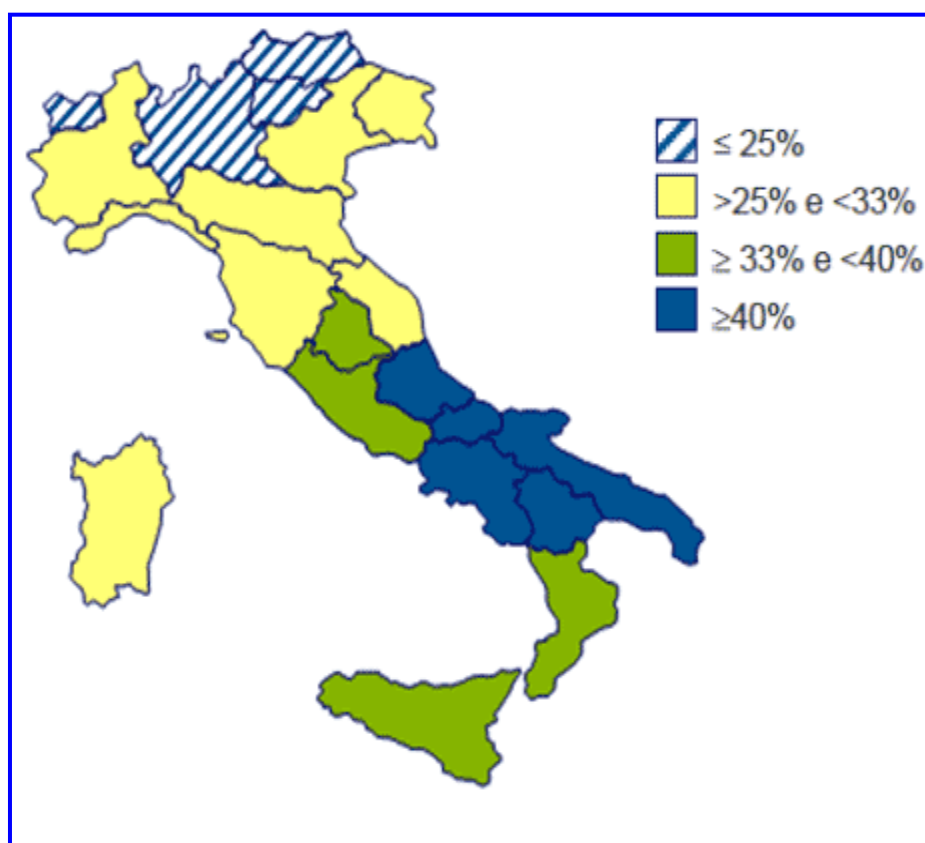
I dati riguardanti l'Europa hanno messo in evidenza che una maggiore prevalenza del sovrappeso è presente nelle aree dell'Europa Sud-Occidentale. Anche in Italia, senza che si raggiungano livelli di obesità paragonabili a molti altri paesi del mondo occidentale (Stati Uniti, Gran Bretagna, Canada e altre), si ha una prevalenza maggiore di obesità nelle regioni del Sud rispetto a quelle del Nord.[5]

Dal sistema di sorveglianza denominato OKKIO ALLA SALUTE, volto a descrivere la variabilità geografica e l'evoluzione nel tempo della situazione ponderale dei bambini delle scuole primarie (6-11 anni), gli stili alimentari, l'abitudine all'esercizio fisico e le eventuali iniziative scolastiche favorevoli la sana nutrizione e l'attività fisica, è emerso che i dati del 2012 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale: il 22,2% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 10,6% in condizioni di obesità, con percentuali più alte nelle regioni del centro e del sud. Tuttavia si evidenzia una leggera diminuzione rispetto a quanto rilevato nelle precedenti raccolte.

Sovrappeso + Obesità per Regione

[bambini di 8-9 anni della 3a primaria]

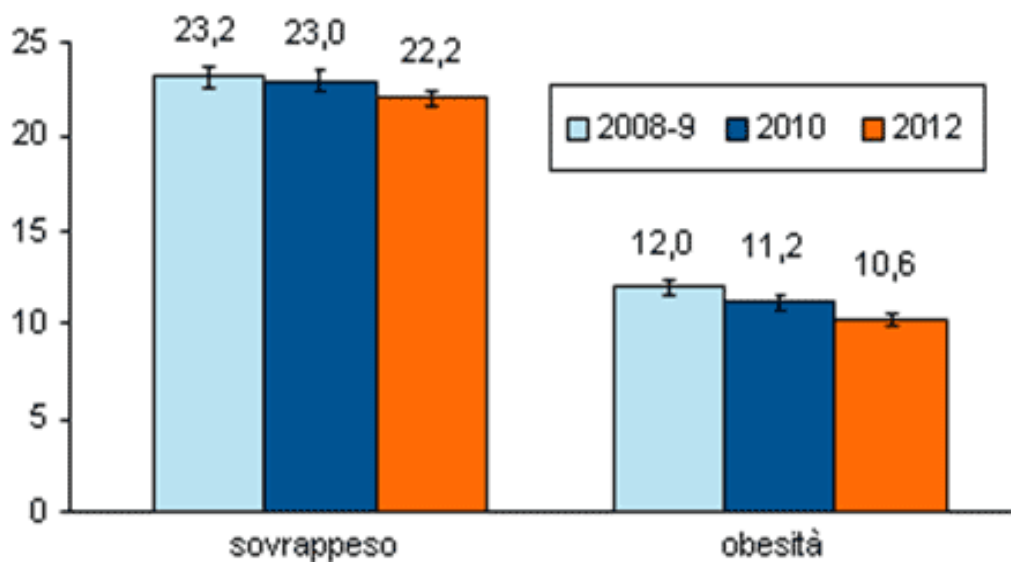
OKKIO alla SALUTE 2012



Prevalenza di Sovrappeso + Obesità

[bambini di 8-9 anni della 3a primaria]

OKKIO alla SALUTE 2012



A fini epidemiologici è stato visto come particolarmente rilevante il ruolo dei genitori: tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 37% non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 40% delle

madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria insufficiente.[6]

Il ruolo dei genitori riveste particolare importanza in conseguenza dell'evidenza che la prevalenza di obesità nelle donne incinte è fortemente aumentata, con livelli di prevalenza che raggiungono il 30%. Oltre a ciò, approssimativamente il 40% delle donne presenta un eccessivo aumento ponderale durante la gravidanza. Recenti osservazioni hanno evidenziato come un eccesso ponderale delle gestanti durante la gravidanza sia associato ad un maggior rischio di obesità e di complicanze cardiovascolari e respiratorie nella progenie.[7]

Nella Regione Toscana nel biennio 2011-2012 sono stati analizzati 2239 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni che hanno evidenziato come:

- l'1% risulta in condizioni di obesità severa;
- il 6% risulta obeso;
- il 19,6% sovrappeso;
- il 72,2% normopeso;
- l'1,2% sottopeso.

Complessivamente il 26,5% dei bambini presenta un eccesso ponderale che comprende sia sovrappeso che obesità.

Se riportiamo la prevalenza di sovrappeso e obesità riscontrata in questa indagine a tutto il gruppo di bambini di età 6-11 anni toscani (188.607), il numero di bambini sovrappeso e obesi nella regione sarebbe pari a 49.981, di cui obesi 11.316 e 1.697 severamente obesi.[8]

Eziopatogenesi

È ampiamente riconosciuto che le cause dell'obesità sono complesse e multifattoriali. Includono cause metaboliche, fattori ormonali, genetici e psicosociali.

Tre sono i periodi critici nella giovinezza per lo sviluppo di obesità:

- lo sviluppo fetale,
- la fase dell'adiposity rebound,
- la pubertà.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che tanto un basso, quanto un alto peso alla nascita sono correlati con una precoce e rapida crescita nel primo anno di vita (catch up growth) e perciò con un aumentato rischio di obesità.[9]

L'obesità e il livello di educazione alimentare dei genitori, assieme alla classe economica della famiglia sono fattori che contribuiscono in modo evidente all'eccesso ponderale del bambino e dell'adolescente. Genitori

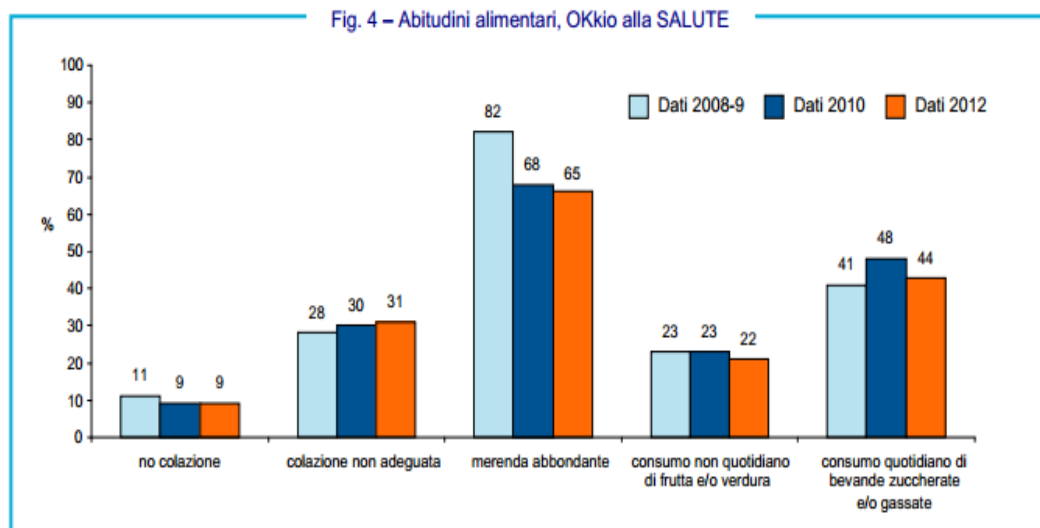
sedentari che seguono un'alimentazione ad elevato apporto calorico, più facilmente avranno figli sedentari e con eccesso ponderale.

Ad oggi la forma prevalente di obesità in età pediatrica è quella essenziale che, sulla base di vari fattori (genetici, ambientali, psicologici), è dovuta, in ultima analisi, ad uno squilibrio tra apporto calorico, che è aumentato, e dispendio di calorie, che è diminuito.[10]

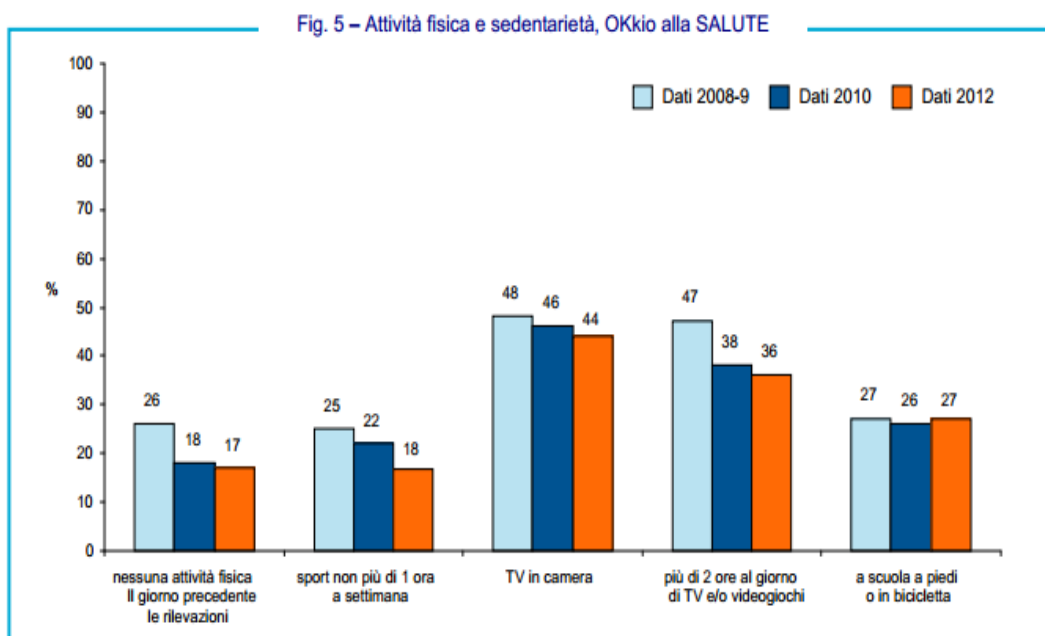
Elemento caratterizzante importante è l'inattività fisica; il tempo trascorso davanti al televisore, computer, playstation non solo per l'immobilità che comporta, ma anche per la sicura influenza sull'introito di cibi, rappresenta un fattore nettamente favorente.

In Italia, in ambito scolastico, questi sono i dati relativi ai fattori sopracitati con il relativo confronto tra 2008,2010,2012:

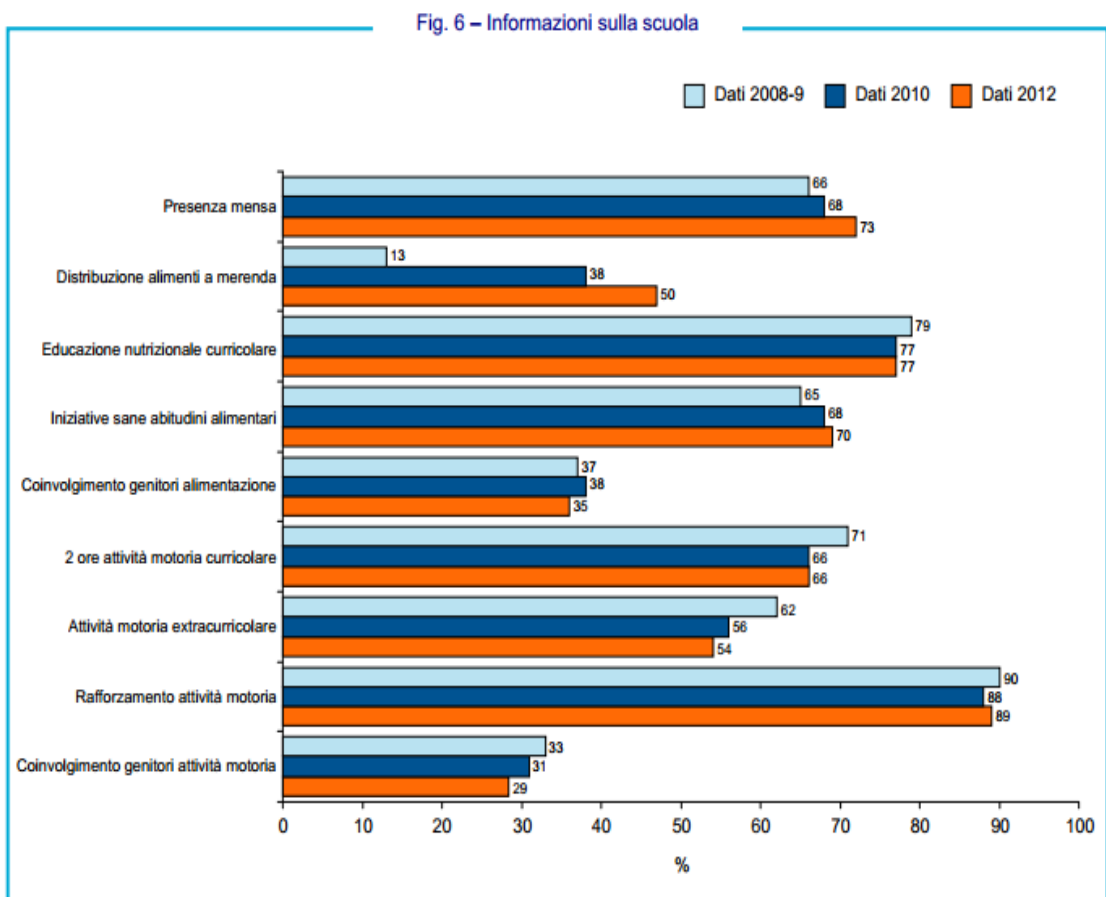
- **abitudini alimentari:** il 9% dei bambini salta la prima colazione e il 31% fa una colazione non adeguata (ossia sbilanciata in termini di carboidrati e proteine); il 65% fa una merenda di metà mattina abbondante, mentre il 22% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e/o verdura e il 44% consuma abitualmente bevande zuccherate e/o gassate.



- **Attività fisica:** il 17% non ha fatto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 44% ha la TV in camera, il 36% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di 2 ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta.



➤ **Ruolo chiave della scuola:** il 73% delle scuole possiede una mensa; il 50% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutarci (frutta, yogurt ecc.); il 34% delle classi svolge meno di due ore di attività motoria a settimana. Inoltre, solo 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e 1 su 4 in quelle riguardanti l'attività motoria.[8]



L'obesità, dal punto di vista eziologico, viene distinta in: primaria, o essenziale, e secondaria, che a sua volta può essere associata a sindromi genetiche, a patologie endocrine o a lesioni ipotalamiche.

Obesità primaria

L'obesità primaria, o essenziale, costituisce almeno il 90% di tutti i casi di obesità nel bambino e nell'adolescente, con una incidenza in progressivo aumento. Il comune denominatore di questa condizione è l'evidenza di un bilancio energetico positivo mantenuto per lunghi periodi che provoca un accumulo di grasso.[11]

Alcuni dei fattori conosciuti sono l'apporto eccessivo di cibi ad alto contenuto energetico, l'inadeguato esercizio fisico, il metabolismo lento in relazione alla struttura e alla massa corporea, l'aumento del quoziente respiratorio a riposo e l'aumentata sensibilità all'insulina.

L'obesità può di fatto essere considerata come il risultato di una interazione tra fattori genetici, fattori ambientali. Negli ultimi anni a questi si è affiancato sempre più il ruolo dell'epigenetica, intesa come l'insieme dei fattori ambientali in grado di modificare l'espressione genica senza però agire direttamente e senza modificare il codice genetico.[12] Lo stato di metilazione del Dna, ad esempio, rappresenta il principale meccanismo

attraverso il quale i fattori epigenetici possono modificare l'espressione di particolari geni (epiobesogeni) implicati in risposte metaboliche e nello sviluppo di obesità.[13]

Obesità secondaria

In minima percentuale l'eccesso ponderale in età evolutiva è secondario a cause specifiche di tipo genetico, iatrogeno o endocrino.

Tra le condizioni genetiche associate all'obesità si ricordano la sindrome di Prader-Willi caratterizzata da iperfagia, bassa statura e acromicria, la sindrome di Bardet-Biedl (obesità, ritardo mentale, polidattilia, ipogonadismo maschile, retinite pigmentosa, anomalie renali), la sindrome di Alstrom (obesità, bassa statura, sordità, degenerazione retinica) e la sindrome di Cohen (obesità tronculare, bassa statura, criptorchidismo, ritardo mentale, micrognazia, pubertà ritardata, retinite pigmentosa).

Nelle malattie endocrinologiche, in genere, l'eccesso ponderale rappresenta un sintomo dell'alterazione endocrina primitiva; spesso si tratta di un'obesità di grado lieve o moderato ed il quadro clinico è dominato dalla disfunzione endocrina di base. I bambini con endocrinopatie identificabili, che entrano in causa nella genesi

dell'eccesso ponderale comprendono solo una piccola minoranza, dell'ordine del 2-3%[14].

Tuttavia, mediante il trattamento di queste condizioni di base, generalmente si risolve la situazione clinica dell'obesità. Tra le condizioni endocrinologiche più frequentemente associate all'obesità troviamo l'ipotiroidismo[15], il deficit di GH[16] e la sindrome di Cushing[17].

Valutazione dell'adiposità

Il primo passo nella valutazione di un bambino in eccesso ponderale consiste nella valutazione di alcuni indici:

- BMI (body mass index) o IMC (indice di massa corporea): che si ricava dal rapporto tra il peso, espresso in Kg e l'altezza espressa in metri al quadrato.
- Lo spessore delle pliche cutanee (tricipitale, bicipitale, sottoscapolare, sovrailiaca, addominale) da determinare con un compasso graduato.
- La circonferenza della vita e dei fianchi, espresse in cm, ed il rapporto vita/fianchi (WHR).

Un moderno approccio all'obesità infantile è basato sull'impiego di metodiche di misurazione della massa grassa. Tra queste la bioimpedenziometria risulta relativamente semplice, poco costosa e

accurata nel determinare l'acqua corporea. Da questa poi, viene derivata la massa magra totale, attraverso specifiche formule e, per differenza, dal peso corporeo, la massa grassa[18].

Nei bambini i valori del BMI devono essere rapportati a sesso ed età. Cole ha utilizzato nel 2000 i risultati di 6 studi trasversali sulle caratteristiche staturponderali di ampie coorti nazionali, quali Brasile, Inghilterra, Hong Kong, Olanda, Singapore e Stati Uniti d'America, per ricavare i valori di cut-off del BMI età e sesso specifici, corrispondenti alle curve centili di BMI passanti, all'età di 18 anni, rispettivamente per 25 e 30 Kg/m², che corrispondono al limite di sovrappeso e obesità per l'adulto.[19]

Age (years)	Body mass index 25 kg/m ²		Body mass index 30 kg/m ²	
	Males	Females	Males	Females
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.09	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.98	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30

Tabella 4. Valori internazionali dei cut off per BMI per sovrappeso ed obesità in base al sesso, tra 2 e 18 anni.

Aspetti clinici dell'Obesità

L'Obesità non solo si manifesta come un eccesso di peso, ma è responsabile anche di numerose modificazioni psico-sociali e anche di funzioni fisiologiche e di caratteristiche anatomiche.

Il bambino obeso non è solo più grasso dei suoi coetanei, ma spesso è anche più alto e ha un'età ossea più avanzata.[20]

Il grasso si localizza alla regione mammaria, all'addome, che diventa pendulo e che, quando il bambino sta seduto, forma numerose pieghe. I genitali esterni del soggetto di sesso maschile a un esame superficiale sembrano poco sviluppati, coperti dal grasso presente nel pube. Il grasso si accumula anche sui fianchi, per cui l'incavo si trova molto più in alto rispetto alla norma, proprio per la presenza di questi "manubri" adiposi. Quasi costante è la presenza di ginocchio valgo.

Sulla pelle dei fianchi, delle cosce e talvolta anche delle mammelle è possibile ritrovare, nel periodo puberale, le strie rubre, rappresentate da smagliature della pelle, ad andamento parallelo e a raggiera che col tempo perdono il caratteristico colore rossastro per farsi pallide e assumere l'aspetto di vere e proprie cicatrici permanenti.

L'anticipazione dell'inizio della pubertà nelle ragazze di razza caucasica è stato messo in connessione con il dilagare dell'obesità. Ne deriva che l'altezza finale può essere inferiore nell'obesa rispetto a quella delle coetanee che hanno avuto una maturazione più lenta.

Altrettanto importanti sono le variazioni psicologiche che si accompagnano all'obesità, soprattutto in conseguenza del fatto che "la

società moderna è poco comprensiva nei confronti degli obesi”, ne deriva perciò una tendenza a creare alterazioni della propria immagine corporea con tendenza alla depressione[5].

Complicanze

Il principale rischio dell’obesità in età evolutiva è quello della possibile evoluzione verso l’obesità dell’adulto. Oltre a questo di fondamentale importanza è il rischio di comparsa di malattie cardiovascolari, di steatoepatite, di diabete mellito tipo 2 e di Sindrome Metabolica.

In giovani adolescenti l’obesità viscerale si accompagna spesso ad iperandrogenismo e iperinsulinismo: circa il 50% del testosterone circolante deriva nelle giovani donne dal tessuto adiposo. D’altra parte l’insulino-resistenza stimola l’ovaio e il surrene a produrre androgeni. Ne consegue spesso un elevato rischio di disordini mestruali e di esordio della sindrome dell’ovaio policistico, quadro reversibile con il calo ponderale[5].

Un dato particolarmente allarmante è che più del 37% dei bambini ipertesi sono sovrappeso o obesi, e questi ultimi hanno un rischio di sviluppare ipertensione 2.5-3.7 volte maggiore rispetto alle loro controparti magre[21].

SINDROME METABOLICA

Definizione

La Sindrome Metabolica, (detta anche “Sindrome X” o “Sindrome da insulino-resistenza”) è un cluster di pericolosi fattori di rischio per malattie cardiovascolari e diabete mellito tipo 2. Include obesità centrale, ipertensione, dislipidemia e intolleranza al glucosio[22].

Insieme, questi fattori di rischio identificano nell’insulinoresistenza un comune meccanismo fisiopatologico, per tale motivo possono essere un indicatore precoce di rischio per disturbi cronici[23].

Inizialmente la Sindrome Metabolica era considerata una condizione esclusivamente dell’età adulta, ma più di recente questa patologia è stata identificata anche in età pediatrica. Dato l’incremento di prevalenza dell’obesità infantile e il link tra obesità e Sindrome Metabolica, ciò potrà avere importanti implicazioni sul futuro aumento di mortalità e morbilità cardiovascolari[24, 25].

Prevalenza

La prevalenza della Sindrome Metabolica a livello globale è stata calcolata intorno al 3.1%, con un range compreso tra 0%-19.2%. Questi valori aumentano al 6.7% se nel campione dei pazienti in sovrappeso e al 23.2% negli obesi[26].

La prevalenza della Sindrome Metabolica varia in base alla regione geografica considerata[27-29]:

Europa	Intera popolazione	2,2%
	<i>Obesi</i>	21,0%
Medio Oriente	Intera popolazione	6,8%
	<i>Obesi</i>	37,0%
Estr. Oriente	Intera popolazione	3,1%
	<i>Obesi</i>	24,3%
Americhe	Intera popolazione	2,6%
	<i>Obesi</i>	21,0%

Anche il sesso si è visto essere un fattore importante nel determinare le differenze nella prevalenza della Sindrome Metabolica: i dati in letteratura

tendono ad evidenziare una prevalenza maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile[30].

Inoltre è stata notata una tendenza, soprattutto nei maschi, ad un aumento della prevalenza di Sindrome Metabolica in misura direttamente proporzionale all'aumentare dell'età[31].

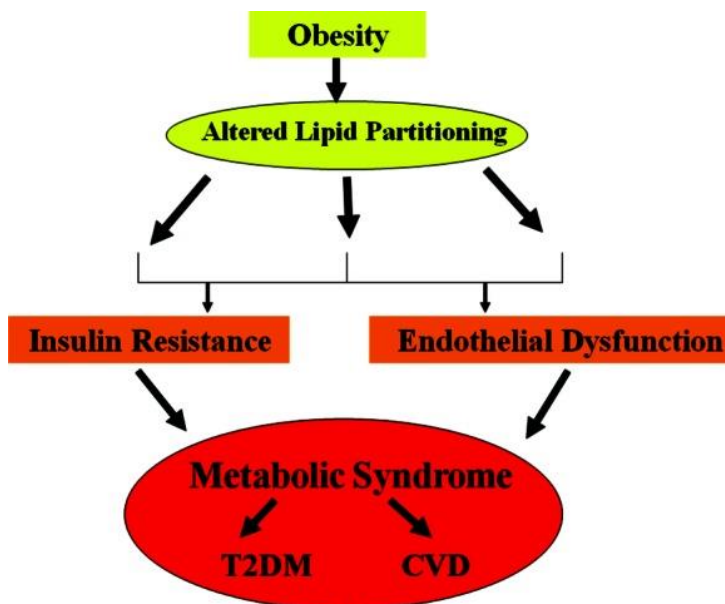
Infine è stata trovata una correlazione tra individui che presentano Diabete Mellito tipo 1 e Sindrome Metabolica; questi soggetti non soltanto hanno un più alto tasso di sovrappeso e obesità, imputabile, almeno in parte, alle azioni anaboliche e lipogeniche dell'insulina, ma anche una maggiore prevalenza di Sindrome Metabolica con conseguente ulteriore aumentato rischio di patologie cardiovascolari[32].

Eziopatogenesi

L'ipotesi più accreditata per la fisiopatologia della SM, vede l'insulino-resistenza come elemento fondamentale nello sviluppo di tale sindrome. Il contributo maggiore alla genesi dell' IR è un eccesso di acidi grassi liberi circolanti (NEFA). Questi ultimi vengono ossidati nel fegato e nel tessuto muscolare, con aumento della produzione cellulare di Acetil-CoA, che a livello epatico stimola la gluconeogenesi. Nel fegato si ha inoltre un aumento della produzione di trigliceridi e della secrezione delle VLDL, con

incremento delle LDL circolanti, maggiormente aterogene e suscettibili all'ossidazione, e riduzione contemporanea delle HDL, determinata da un cambio nella composizione delle lipoproteine, oltre che da una loro aumentata rimozione dal circolo[33].

È inoltre ben nota l'associazione tra sindrome metabolica e infiammazione. In condizioni di obesità ed insulino-resistenza il tessuto



adiposo contiene molti macrofagi, produce elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, come IL-6, TNF- α , resistina, e bassi livelli di adiponectina, citochina antinfiammatoria.

L'adiponectina agisce riducendo la sintesi lipidica e la produzione di glucosio da parte del fegato, ne segue una riduzione degli acidi grassi liberi e del glucosio ematici. Determina inoltre sul muscolo un aumento della ossidazione dei grassi e quindi del consumo di energia. Tali azioni risultano sovvertite in condizioni di insulino-resistenza e di ridotta produzione di adiponectina[34].

L'indice maggiormente utilizzato per identificare una condizione di insulino-resistenza è l'HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance):

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{glicemia (mg\dl)} \times \text{insulinemia (mU\l)} \backslash 18}{22.5}$$

Il cut-off per distinguere i soggetti insulino-resistenti da quelli insulino-sensibili è 3.16, un valore superiore a quest'ultimo rappresenta, in un bambino obeso, il primo e principale "campanello d'allarme" di sviluppo di Sindrome Metabolica.

Criteri diagnostici

Nel 2005 l'IDF (International Diabetes Federation) ha pubblicato la sua definizione di Sindrome Metabolica. L'intenzione era di razionalizzare le multiple definizioni esistenti della sindrome e di avere un singolo strumento diagnostico che fosse facile da usare nella pratica clinica e che fosse universalmente accettato[35].

I criteri diagnostici IDF attualmente accettati per la Sindrome Metabolica in età pediatrica sono:

Age group (years)	Obesity* (WC)	Triglycerides	HDL-C	Blood pressure	Glucose (mmol/L) or known T2DM
6–<10	≥90 th percentile	Metabolic syndrome cannot be diagnosed, but further measurements should be made if there is a family history of metabolic syndrome, T2DM, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension and/or obesity.			
10–<16 Metabolic syndrome	≥90 th percentile or adult cut-off if lower	≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dL)	<1.03 mmol/L (<40 mg/dL)	Systolic ≥130/ diastolic ≥85 mm Hg	≥5.6 mmol/L (100 mg/dL) (If ≥5.6 mmol/L [or known T2DM] recommend an OGTT)
16+ Metabolic syndrome	Use existing IDF criteria for adults, ie: Central obesity (defined as waist circumference ≥ 94cm for European men and ≥ 80cm for European women, with ethnicity specific values for other groups*) plus any two of the following four factors: <ul style="list-style-type: none"> • raised triglycerides: ≥ 1.7mmol/L • reduced HDL-cholesterol: <1.03mmol/L (<40 mg/dL) in males and <1.29mmol/L (<50 mg/dL) in females, or specific treatment for these lipid abnormalities • raised blood pressure: systolic Bp ≥130 or diastolic Bp ≥85mm Hg, or treatment of previously diagnosed hypertension • impaired fasting glycemia (IFG): fasting plasma glucose (FPG) ≥5.6 mmol/L (≥100 mg/dL), or previously diagnosed type 2 diabetes 				

WC: waist circumference; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; T2DM: type 2 diabetes mellitus; OGTT: oral glucose tolerance test.

L'obesità, particolarmente a livello della regione addominale, è un componente chiave nella definizione IDF e nella diagnosi di Sindrome Metabolica, poiché è stato visto essere un fattore precipitante lo sviluppo di insulinoresistenza e diabete mellito tipo 2[36].

Oltre a ciò, nei giovani obesi o con BMI elevato, l'insulinosensibilità è più bassa in coloro che presentano notevoli ammassi di tessuto adiposo viscerale rispetto a quelli con accumuli lipidici in sede periferica[37].

La valutazione dell'obesità viscerale viene fatta calcolando la circonferenza vita; molti studi hanno utilizzato come cut-off in età pediatrica il 90th percentile poiché è stato visto che bambini con una

circonferenza vita superiore a questo valore avevano una tendenza maggiore a sviluppare fattori di rischio cardiovascolari rispetto a coloro che non raggiungevano questo cut-off[38].

Come evidenziato nella tabella, la Sindrome Metabolica identifica come età minima di diagnosi i 10 anni d'età. In realtà negli ultimi anni la diagnosi è stata "allargata" anche ai bambini di età compresa tra i 6 e i 10 anni, se questi presentano obesità grave o familiarità per Sindrome Metabolica, dislipidemia, disturbi cardiovascolari e ipertensione.

Prima che l'IDF redigesse questi criteri esistevano varie classificazioni della Sindrome Metabolica che non permettevano una "universalità diagnostica":

	Cook et al. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003; 157, 821-7 ⁴	de Ferranti et al. Circulation, 2004; 110, 2494-7 ²¹	Cruz et al. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89, 108-13 ²²	Weiss et al. N Engl J Med, 2004; 350, 2362-74 ³	Ford et al. Diabetes Care, 2005; 28, 878- 81 ⁴⁴
Three or more of the following					
1	Fasting glucose ≥110 mg/dL	Fasting glucose ≥6.1 mmol/L (≥110 mg/dL)	Impaired glucose tolerance (ADA criterion)	Impaired glucose tolerance (ADA criterion)	Fasting glucose ≥110 mg/dL (additional analysis with ≥100 mg/dL)
2	WC ≥90 th percentile (age- and sex-specific, NHANES III)	WC >75 th percentile	WC ≥90 th percentile (age-, sex- and race-specific, NHANES III)	BMI -Z score ≥2.0 (age- and sex-specific)	WC ≥90 th percentile (sex-specific, NHANES III)
3	Triglycerides ≥110 mg/dL (age-specific, NCEP)	Triglycerides ≥1.1 mmol/L (≥100 mg/dL)	Triglycerides ≥90 th percentile (age- and sex-specific, NHANES III)	Triglycerides >95 th percentile (age-, sex- and race-specific, NGHS)	Triglycerides ≥110 mg/dL (age-specific, NCEP)
4	HDL-C ≤40 mg/dL (all ages/ sexes, NCEP)	HDL-C <1.3 mmol/L (<50 mg/dL)	HDL-C ≤10 th percentile (age- and sex-specific, NHANES III)	HDL-C <5 th percentile (age-, sex- and race- specific, NGHS)	HDL-C ≤40 mg/dL (all ages/ sexes, NCEP)
5	Blood pressure ≥90 th percentile (age-, sex- and height-specific, NHBPEP)	Blood pressure >90 th percentile	Blood pressure >90 th percentile (age-, sex- and height-specific, NHBPEP)	Blood pressure >95 th percentile (age-, sex- and height-specific, NHBPEP)	Blood pressure ≥90 th percentile (age-, sex- and height-specific, NHBPEP)

NAFLD

La steatosi epatica non alcolica (o malattia epatica grassa non alcolica), è il più comune disturbo cronico epatico nei paesi occidentali e include uno spettro di alterazioni che vanno dalla steatosi alla steatoepatite non alcolica (NASH), alla fibrosi e alla cirrosi epatica[39].

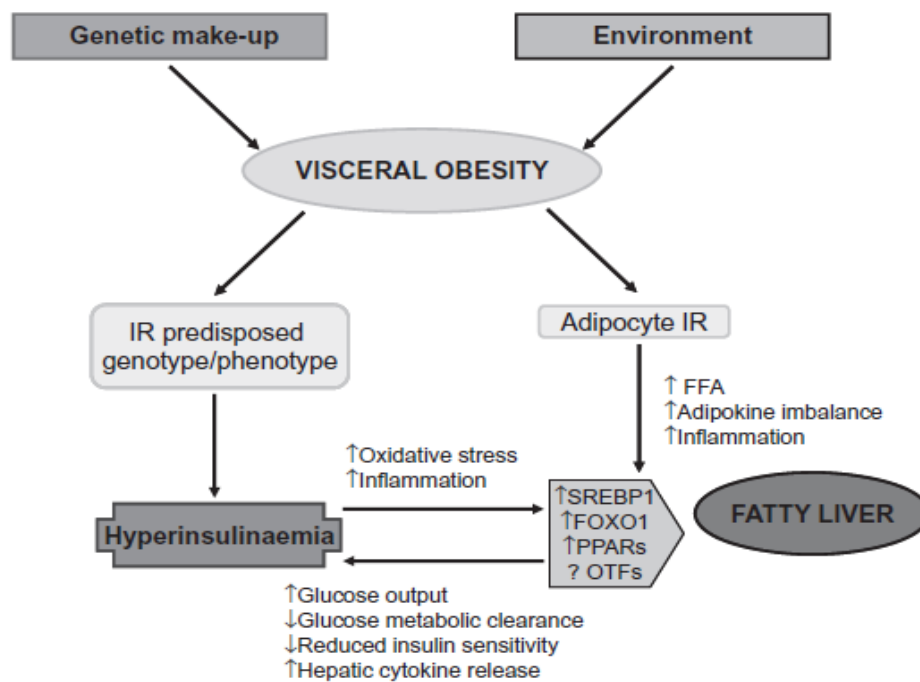
Si tratta di una condizione associata a dislipidemia, obesità e insulinoresistenza, che sono le principali caratteristiche della Sindrome Metabolica[40].

Una caratteristica comune tra Sindrome Metabolica e NAFLD è proprio la sottostante condizione di insulinoresistenza. Il contenuto grasso nel fegato è aumentato in soggetti con SM e insulinoresistenza, indipendentemente da età, sesso e distribuzione del grasso corporeo[41].

Ci sono evidenze in aumento che suggeriscono un ruolo cruciale del fegato nello sviluppo di insulinoresistenza[42], e l'insulinoresistenza è, a sua volta, strettamente associata ad una disregolazione nella produzione di fattori circolanti derivanti dal tessuto adiposo, chiamati adipocitochine (leptina, adiponectina, resistina, fattore di necrosi tumorale alfa, interleuchina 6).

In accordo con numerosi studi[43, 44] è stata evidenziata una correlazione inversa tra l'insulina e l'adiponectina. L'ipoadiponectinemia, infatti, può

essere considerata un marker di insulino-resistenza e di disfunzione delle β -cellule. È stato ipotizzato che il tessuto adiposo sia sensibile agli effetti inibitori dell'insulina sull'adiponectina e che l'associazione tra l'ipoadiponectinemia e l'insulino-resistenza siano riconducibili all'iperinsulinismo[45].



Ridotti livelli plasmatici di adiponectina, nei soggetti in eccesso ponderale contribuiscono, inoltre, all'instaurarsi di uno stato di infiammazione sistemica di basso grado. È noto, infatti, il ruolo antinfiammatorio delle adipochine, moderatori potenti della risposta immune, in particolare dell'adiponectina[46, 47].

I livelli di queste adipocitochine garantiscono l'omeostasi del glucosio e il metabolismo lipidico, ma l'obesità viscerale e un eccesso di tessuto adiposo possono alterare questo bilancio, giocando un ruolo fondamentale nello sviluppo di insulinoresistenza, Sindrome Metabolica e NAFLD[48].

Complicanze cardio-vascolari e sviluppo Diabete Tipo 2

La Sindrome Metabolica è un importante fattore di rischio per complicanze cardiovascolari e sviluppo di diabete mellito tipo 2[49].

L'obesità induce uno stato infiammatorio cronico locale nel tessuto adiposo, organo endocrino in grado di produrre ormoni e citochine, quali il TNF-alpha, la resistina, IL-6, capaci di causare uno stato di infiammazione cronica e insulino-resistenza. Inoltre, nei soggetti affetti da obesità e sindrome metabolica, si riscontrano spesso valori diminuiti di adiponectina, una proteina sintetizzata dall'adipocita con il compito di inibire la sintesi degli acidi grassi, stimolare la beta-ossidazione e promuovere l'azione dell'insulina[50]. Tali alterazioni contribuiscono allo sviluppo di una condizione di insulino-resistenza che si ripercuote soprattutto a carico dei tessuti adiposo, muscolare ed epatico. L'effetto anti-lipolitico che l'insulina esercita a livello del tessuto adiposo viene

meno, con conseguente aumento della produzione e della liberazione nel torrente ematico di acidi grassi liberi (FFA) responsabili, a loro volta, dell'aggravarsi dello stato di insulino-resistenza[51]. Il fegato, inondato dai FFA provenienti dal circolo portale, attiva la gluconeogenesi con conseguente immissione in circolo di glucosio. Nella prima fase di compenso la beta-cellula pancreatica risponde all'insulino-resistenza con l'ipersecrezione di insulina (iperinsulinemia) sufficiente a mantenere il livello di glicemia su valori normali o leggermente elevati. A distanza di 10-30 anni, si determina un danno pancreatico in cui il pancreas "si stanca" e la produzione di insulina diminuisce. Questa nuova e progressiva condizione, non è più in grado di assicurare un controllo ottimale dei valori ematici di glucosio con conseguente iperglicemia e quindi sviluppo di diabete mellito tipo 2. La condizione di insulino-resistenza e di infiammazione sistemica portano a un aumento della produzione di trigliceridi e colesterolo, in particolare di LDL, che hanno un impatto negativo sul sistema cardiovascolare. Studi hanno dimostrato che soggetti con sindrome metabolica in età pediatrica e adolescenziale hanno un rischio 2-3 volte maggiore di sviluppare ispessimento medio-intimale carotideo e DMT2 in età adulta rispetto ai soggetti sani[52].

Soggetti pediatrici con Sindrome Metabolica presentano valori medi di pressione arteriosa superiori ai soggetti sani, con una maggiore e più precoce tendenza negli anni a sviluppare pre-ipertensione e ipertensione.[53]

Prevenzione

I principali interventi preventivi per la Sindrome Metabolica comprendono sia una prevenzione dello sviluppo di obesità infantile, sia il trattamento di quest'ultima con l'obiettivo di far regredire il quadro ed impedire lo sviluppo di complicanze croniche trasmissibili nella vita adulta.

La prevenzione deve essere diretta non soltanto al bambino e alla sua famiglia ma, più in generale, deve essere estesa con interventi a livello di scuola, istituzioni, media, industria alimentare.

Le misure preventive che possono essere messe in atto riguardano:

a) promozione dell'allattamento al seno nei primi mesi di vita:

numerosi studi hanno dimostrato come protrarre l'allattamento esclusivo al seno nei primi mesi di vita si associ ad un minor rischio di sviluppo di obesità negli anni futuri[54]. Oltre a ciò, è stato dimostrato come le formule latte ad alto contenuto proteico siano associate ad

un aumento del rischio di diventare obesi a sei anni di 2.2 volte rispetto ai bambini allattati con formule latte a basso contenuto proteico[55].

b) modifica e un controllo della dieta:

l'obiettivo primario da proporre è quello di spostare l'attenzione dalla modificazione del peso al cambiamento delle abitudini alimentari, con un inserimento graduale dei cambiamenti. La perdita di peso non è l'obiettivo primario, ma piuttosto la conseguenza di un cambiamento motivato e duraturo delle abitudini alimentari e dello stile di vita. Focalizzare l'attenzione sui comportamenti positivi è un'ottima tecnica per aumentarli, per accrescere il livello di autoefficacia del bambino e per migliorarne l'autostima. L'anamnesi nutrizionale e l'indagine sullo stile di vita oltre che rilevare le abitudini del ragazzo e della famiglia, rappresentano uno strumento educativo che consente a tutta la famiglia di fissare l'attenzione sulle proprie abitudini e programmare un cambiamento. Dare indicazioni sulla possibilità di mangiare in modo diverso, non di mangiare meno. La principale tecnica sfruttata nella clinica pediatrica di Pisa riguarda il rispetto del "bilanciamento" tra i vari macronutrienti:

- 15% proteine
- 25% grassi
- 60% carboidrati

Le variazioni delle abitudini alimentari devono essere proposte in modo graduale e individualizzato basandosi sull'assessment iniziale. I familiari devono partecipare al programma educativo, pertanto è utile dare loro consigli sulla preparazione di cibi utilizzando meno grassi, meno sale, meno zucchero. Studi hanno dimostrato come anche il dilagare della tecnica chiamata “skipping breakfast” abbia contribuito nel tempo ad un aumento del rischio di sviluppo di obesità infantile[56] con la conseguente necessità, da parte del pediatra, di focalizzare l'attenzione del bambino e della famiglia ad evitare questo tipo di comportamento.

c) promozione dell'attività fisica programmata e non:

l'esercizio fisico “non programmato” praticato durante la giornata contribuisce in maniera importante a determinare il livello medio di attività del bambino e quindi il suo dispendio energetico complessivo. E' bene lasciare al bambino la scelta dell'attività spiegando che costituiscono esercizio fisico anche moltissime azioni che giornalmente

ripetiamo quali salire e scendere le scale, andare a scuola a piedi, giocare a prendersi durante la ricreazione.

L'attività fisica programmata deve invece essere svolta almeno 2-3 volte a settimana, con regolarità, assicurandosi che il proprio figlio partecipi attivamente e "si diverta", in modo tale che essa sia produttiva e stimolante.

In associazione a queste abitudini deve essere scoraggiata una prolungata permanenza davanti a TV, videogame, computer ed altri apparecchi elettronici per più di 2 ore al giorno.



d) l'utilizzo di farmaci:

questo, forse, rappresenta l'argomento più delicato quando parliamo di obesità infantile poiché l'utilizzo di farmaci in età pediatrica rappresenta "l'ultima spiaggia".

I farmaci che maggiormente presentano indicazioni per il trattamento dell'obesità infantile e per la prevenzione della Sindrome Metabolica sono:

- Metformina, che trova indicazione, dopo i 10 anni d'età, in condizioni di insulino-resistenza
- Orlistat, che trova indicazione, dopo i 12 anni d'età, nel trattamento delle condizioni di obesità 'grave'
- DHA (acidodocosaesaenoico), che trova indicazione nella steatosi epatica e nella prevenzione della Sindrome Metabolica

e) prevenire una ipovitaminosi D per prevenire complicanze di obesità infantile:

l'obesità è una condizione frequentemente associata alla deficienza di vitamina D.

Studi hanno dimostrato come man mano che si procede dai normopeso verso l'obesità grave si assiste ad un progressivo incremento della prevalenza di deficienza di vitamina D[57].

Oltre a questo è stato dimostrato che una ipovitaminosi D in una condizione di obesità infantile sia associata a maggiori livelli di infiammazione sistemica e soprattutto a maggiori livelli di insulino-resistenza, con predisposizione allo sviluppo di Sindrome Metabolica[58].

In condizioni di obesità i livelli circolanti di vitamina D sono stati visti essere associati direttamente a quelli di adiponectina e colesterolo HDL, e indirettamente a BMI, colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, glicemia a digiuno e pressione sanguigna[59].

Questi sono i principali motivi per cui in condizioni di obesità, anche in conseguenza della liposolubilità della vitamina D e del possibile sequestro a livello del tessuto adiposo[57], sia necessario un attento e frequente controllo dei livelli circolanti di vitamina D, in modo da associare una eventuale supplementazione di quest'ultima alla terapia dell'obesità; così facendo si può ridurre il rischio di sviluppo di complicanze quali Sindrome Metabolica, disturbi cardiovascolari e diabete mellito tipo 2.

f) **Conoscere ed identificare precocemente un Early Adiposity Rebound:**

L'andamento del BMI nel bambino ha un andamento particolare:

Alla nascita è mediamente attorno al valore di 14 (50° percentile)

Esso incrementa nei primi mesi di vita e raggiunge un massimo nel primo anno dopo il 6°-8° mese attorno a 18 (50° percentile)

Successivamente esso decresce fino a raggiungere un minimo all'età di circa 6 anni (50° percentile intorno a 16) con parallela riduzione della massa grassa a beneficio di quella magra.

Dai 6 anni in poi il BMI aumenta in modo graduale, con entità diverse in base al sesso, tale fenomeno è identificato con il termine di Adiposity Rebound[60].

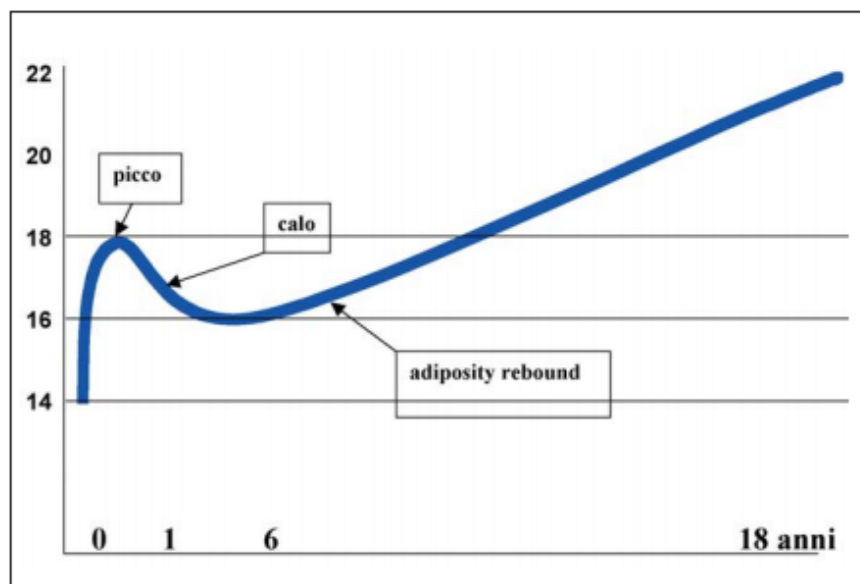


Fig. 2 - Andamento del BMI in età pediatrica (valore indicativo del 50° percentile, medio tra i 2 sessi)

Si definisce Early Adiposity Rebound (EAR) un precoce aumento del BMI che avvenga dopo il primo anno e prima dei 6 anni di vita. L'EAR è un aumento del valore assoluto del BMI riscontrato in almeno due misurazioni consecutive, indipendentemente dal fatto che questo ricada nel range del sovrappeso o dell'obesità. L'EAR riflette perciò una crescita accelerata ed anticipata del bambino rispetto a quella fisiologica.

Tra i fattori sospettati di predisporre ad un EAR, viene attribuito un ruolo preponderante a quelli nutrizionali. Tra questi una dieta iperproteica nei primi 2-3 anni di vita, spesso associata ad una carenza relativa di lipidi[61].

La differenziazione da pre-adipociti ad adipociti sarebbe infatti indotta dallo stimolo iperproteico tramite i livelli di IGF-1, condizionando così un aumento del numero di cellule adipose in questa fase critica. Una successiva dieta ipercalorica, così come il perdurare di un errore alimentare costante, agirebbero su una situazione endocrino-metabolica già alterata e predisposta all'aumento ponderale.

L'EAR è particolarmente importante in conseguenza dell'evidenza di una sua associazione con il rischio di obesità infantile ed adulta (l'anticipo dell'età media di adiposity rebound negli ultimi decenni è andato di pari passo con l'aumentata prevalenza di obesità infantile[62, 63], di

insulinoresistenza (primum movens nello sviluppo di Sindrome Metabolica), di diabete mellito tipo 2, di malattie cardiovascolari e di ipertensione arteriosa. Inoltre, l'EAR è stato associato ad un più precoce inizio puberale e menarca in una coorte di bambine[64].

Tutte queste relazioni patogenetiche sono ancora più importanti se un EAR segue un basso peso alla nascita, moltiplicando così il rischio metabolico del bambino nato piccolo per l'età gestazionale[65].

E' stata inoltre trovata una importante relazione tra precocità dell'EAR e rischio di sviluppo di SM a 12 anni d'età: tanto più precoce è l'età dell'adiposity rebound tanto maggiori saranno BMI, livelli di LDL, di trigliceridi e pressione sanguigna a 12 anni d'età, predisponendo quindi allo sviluppo di Sindrome Metabolica[66].

STUDIO

FINALITA' DELLO STUDIO

- Calcolare la prevalenza di Sindrome Metabolica nell'ambulatorio del sovrappeso della clinica Pediatrica dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa;
- Confrontare la prevalenza trovata con quelle presenti in letteratura a livello regionale, europeo e mondiale;
- Suddividere i pazienti con Sindrome Metabolica in maschi e femmine per valutare la concordanza con i dati di letteratura che evidenziano una prevalenza maggiore nei maschi rispetto alle femmine;
- Valutare l'efficacia degli interventi diagnostico-terapeutici messi in atto durante le visite ambulatoriali;
- Identificare i pazienti "ad alto rischio" di sviluppare Sindrome Metabolica al fine di programmare uno stretto follow-up volto a prevenire l'insorgenza della patologia e delle possibili complicanze;
- Identificare i soggetti con Sindrome metabolica che presentano steatosi epatica e valutare un possibile inserimento di questa condizione tra i criteri diagnostici di tale Sindrome.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Lo studio è stato effettuato su un campione di 174 bambini ed adolescenti obesi, di età compresa tra i 6 ed i 16 anni, divisi in 92 maschi e 82 femmine, esaminati presso l'ambulatorio dell'Obesità e della Sezione interna di Endocrinologia dell'U.O. Pediatria Universitaria, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana, Direttore Prof. Giuseppe Saggese dal 2011 al 2014. Tali soggetti sono stati scelti sulla base di uno screening volto ad identificare i soggetti da includere nello studio stesso.

Criteri di inclusione:

- Pazienti obesi con BMI > 95th percentile giunti all'osservazione presso l'ambulatorio del sovrappeso della clinica pediatrica di Pisa
- Pazienti di età compresa tra 6 e 16 anni

Criteri di esclusione:

- Pazienti con BMI < 95th percentile

- Pazienti di età inferiore ai 6 anni
- Pazienti di età superiore ai 16 anni
- Pazienti affetti da forme di “obesità secondaria”

Disegno dello studio

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad inquadramento auxologico con valutazione di peso, peso SDS, statura, statura SDS, BMI, BMI Z-score (BMI SDS) e stadio puberale. Nell’ambito della valutazione del peso dei pazienti è stata utilizzata anche una bilancia impedenziometrica; la bioimpedenziometria risulta relativamente semplice, poco costosa e accurata nel determinare l’acqua corporea. Da questa poi, viene derivata la massa magra totale, attraverso specifiche formule e, per differenza, dal peso corporeo, la massa grassa (target terapeutico 20%).

Sono stati inoltre valutati: circonferenza vita (CV), circonferenza fianchi (CF) e rapporto vita/fianchi (WHR). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico a digiuno per la valutazione dei livelli di glicemia, tati metro, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, ALT, AST.

A tutti i pazienti è stata misurata la pressione arteriosa utilizzando tre diverse misurazioni, eliminando la prima dove la reazione di allerta del bracciale è massima e facendo poi una media delle altre due.

Per ciascun paziente è stato infine calcolato il valore di HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) per valutare l'insulino-resistenza. (V.N. <3.16)

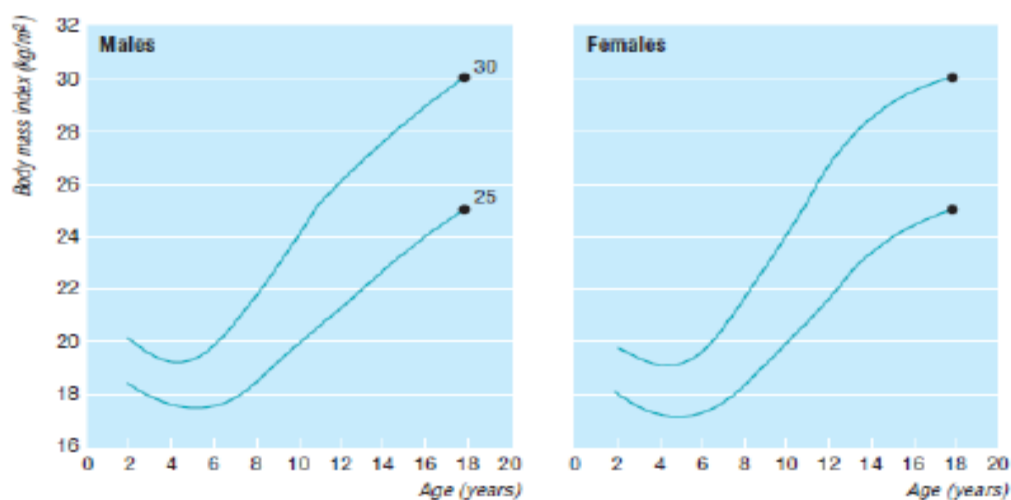
$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{glicemia (mg/dl)} \times \text{insulina (mU/l)}}{22.5}$$

Metodi

Sono stati misurati, per ciascun paziente, il peso corporeo (in Kg), l'altezza (cm), il body mass index (BMI Kg/m²), la circonferenza vita (cm), la circonferenza fianchi (cm) il WHR (rapporto vita/fianchi). Il peso è stato valutato mediante una bilancia pesapersone a pesi mobili. Il soggetto era con biancheria leggera e aveva i piedi posizionati al centro della bilancia.

La statura dei pazienti è stata misurata con tati metro di Harpenden fissato al muro. Al momento della misurazione il soggetto doveva essere in posizione eretta con dorso ed i talloni paralleli al piano verticale, a piedi scalzi, con i talloni uniti e le punte leggermente divaricate.

Il BMI è stato calcolato utilizzando la formula peso (kg) / statura (m²); i valori di BMI sono stati espressi in Z-score, in base alle curve di Cole.



Curve di Cole 2000

Age (years)	Body mass index 25 kg/m ²		Body mass index 30 kg/m ²	
	Males	Females	Males	Females
2	18.41	18.02	20.09	19.81
2.5	18.13	17.76	19.80	19.55
3	17.89	17.56	19.57	19.36
3.5	17.69	17.40	19.39	19.23
4	17.55	17.28	19.29	19.15
4.5	17.47	17.19	19.26	19.12
5	17.42	17.15	19.30	19.17
5.5	17.45	17.20	19.47	19.34
6	17.55	17.34	19.78	19.65
6.5	17.71	17.53	20.23	20.08
7	17.92	17.75	20.63	20.51
7.5	18.16	18.03	21.00	21.01
8	18.44	18.35	21.60	21.57
8.5	18.76	18.69	22.17	22.18
9	19.10	19.07	22.77	22.81
9.5	19.46	19.45	23.39	23.46
10	19.84	19.86	24.00	24.11
10.5	20.20	20.29	24.57	24.77
11	20.55	20.74	25.10	25.42
11.5	20.89	21.20	25.58	26.05
12	21.22	21.68	26.02	26.67
12.5	21.56	22.14	26.43	27.24
13	21.91	22.58	26.84	27.76
13.5	22.27	22.99	27.25	28.20
14	22.62	23.34	27.63	28.57
14.5	22.96	23.66	27.98	28.87
15	23.29	23.94	28.30	29.11
15.5	23.60	24.17	28.60	29.29
16	23.90	24.37	28.88	29.43
16.5	24.19	24.54	29.14	29.56
17	24.46	24.70	29.41	29.69
17.5	24.73	24.85	29.70	29.84
18	25	25	30	30

Tabella 4. Valori internazionali dei cut off per BMI per sovrappeso ed obesità in base al sesso, tra 2 e 18 anni.

Le circonferenze della vita e dei fianchi sono state misurate mediante metro anelastico, nel punto di mezzo tra l'ultima costa e la cresta iliaca per la vita, ed il grande trocantere per i fianchi; il loro rapporto, WHR, è uno degli indici antropometrici più utilizzati per la distribuzione del grasso corporeo.

Gli esami di laboratorio sono stati effettuati presso la medicheria dell'endocrinologia dell'U.O. di Pediatria dell'Università di Pisa; il prelievo è stato effettuato al mattino, a digiuno. In accordo con i criteri diagnostici di Sindrome Metabolica i valori di glicemia sono stati ritenuti patologici quando superiori a 100 mg/dl; i valori di trigliceridi > 150 mg/dl, i valori delle HDL quando essi non superavano i 40 mg/dl e infine i valori pressori misurati durante le visite sono stati considerati "patologici" quando superiori a 130 mmHg per la sistolica e 85 mmHg per la diastolica.

Nella valutazione della pressione arteriosa dei pazienti, nella clinica pediatrica universitaria di Pisa, diversamente dai criteri IDF, vengono utilizzate le tabelle che stratificano i valori pressori correggendoli per sesso, età e percentile dell'altezza corporea. Per tale motivo è stato fatto uno studio "parallelo" al principale volto ad includere tra i soggetti con Sindrome metabolica tutti i pazienti che pur non presentando i criteri

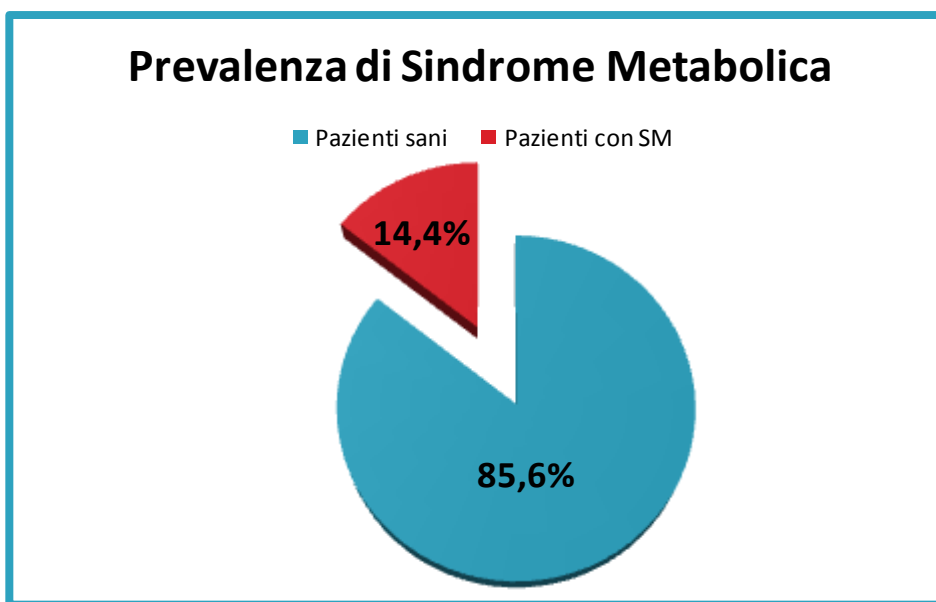
pressori IDF presentano una pressione arteriosa, corretta per sesso, età e altezza superiore al 90th percentile.

Ai pazienti affetti da Sindrome Metabolica è stata prescritta inoltre, in sede di visita, una ecografia addominale, eseguita successivamente presso l'U.O. di Radiodiagnostica di Pisa, volta ad evidenziare l'eventuale presenza di statosi epatica.

RISULTATI

Lo studio di prevalenza di Sindrome Metabolica eseguito sul campione di 174 pazienti obesi presso la U.O. di Pediatria dell'Università di Pisa ha dato i seguenti risultati:

PAZIENTI TOTALI	174
Pazienti sani	149
Pazienti con SM	25



La prevalenza di Sindrome Metabolica è del 14,4%.

I pazienti inseriti nello studio erano divisi in 92 maschi e 82 femmine:

	Totale	Sani	SM	SM(%)
Maschi	92	74	18	19.5
Femmine	82	75	7	8.6

Al fine di identificare i pazienti con Sindrome Metabolica sono stati presi in considerazione i criteri diagnostici IDF, tuttavia, in conseguenza del fatto che nell'Ambulatorio dell'Obesità della clinica pediatrica di Pisa vengono utilizzate le tabelle dell'NHBPEP per identificare i soggetti con pressione arteriosa elevata (> 90th percentile), è stato aggiunto uno "studio modificato". Questo ha evidenziato come, se misuriamo la pressione arteriosa dei pazienti corretta per sesso, età e centile dell'altezza, la prevalenza di Sindrome Metabolica aumenta:

Pazienti con SM secondo criteri IDF	25
Pazienti con SM secondo criteri IDF "modificati"	5
Totale pazienti con SM	30

La prevalenza di Sindrome Metabolica prendendo in considerazione anche i pazienti con criteri IDF "modificati" sale al **17.3%**.

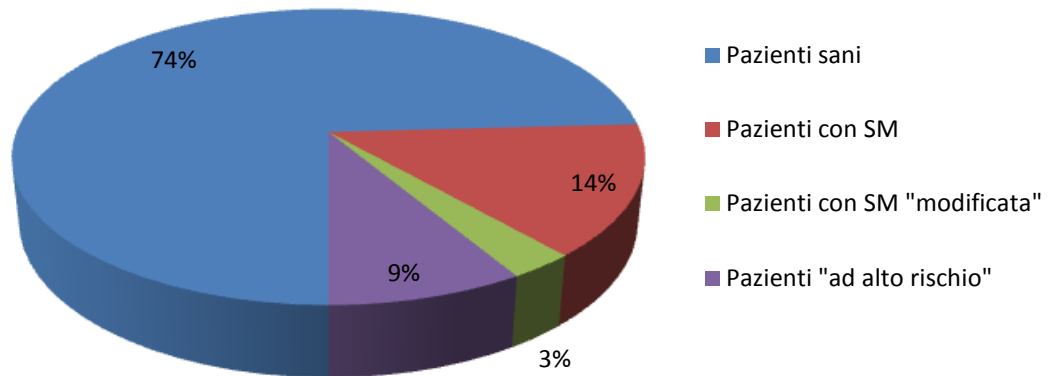
Tra i 174 pazienti presi in esame ne sono stati identificati 15 che sono "ad alto rischio": questi sono soggetti che presentano una circonferenza vita

(CV) > 90th percentile, ma che soddisfano solamente uno dei due ulteriori criteri necessari per poter fare diagnosi di Sindrome Metabolica.

Pazienti con SM secondo criteri IDF	25
Pazienti con SM secondo criteri IDF "modificati"	5
Totale pazienti con SM	30
Pazienti "ad alto rischio"	15

E' importante considerare questi pazienti "ad alto rischio" poiché se essi sviluppassero la patologia il totale dei soggetti con Sindrome Metabolica salirebbe a 45 con un valore percentuale del **26%**.

Studio completo



Infine, vista la crescente attenzione riguardante la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), nel campione di soggetti affetti da Sindrome Metabolica è stata eseguita una ecografia addominale al fine di identificare la prevalenza di questa condizione:

Pazienti con SM	25
Pazienti con NAFLD	15
Valore percentuale di NAFLD	60%

DISCUSSIONE

Lo studio eseguito presso la clinica Pediatrica dell'Università di Pisa ha evidenziato come la prevalenza di Sindrome Metabolica, diagnosticata secondo i criteri IDF, sul campione di 174 pazienti obesi (BMI > 95th percentile) presi in esame sia del 14.4%. Questa percentuale è risultata inferiore sia a quella rilevata a livello globale del 23.2%[26], sia a quella europea del 21%[27], sia a quella presente sul territorio toscano dove la prevalenza di Sindrome Metabolica tra i soggetti obesi in età pediatrica si attesta sul 26%[67].

I dati in letteratura tendono distinguere la prevalenza di sindrome metabolica nei due sessi , evidenziando una prevalenza maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile[30], nel nostro studio questa tendenza è stata confermata con 18 pazienti maschi affetti da Sindrome Metabolica su un totale di 92 (valore in percentuale 24.3%) rispetto a 7 femmine affette da Sindrome Metabolica su un totale di 82 (valore in percentuale 9.4%).

Poiché la diagnosi di Sindrome Metabolica si basa sulla positività di almeno tre tra i criteri diagnostici proposti dall'IDF (circonferenza vita > 90th percentile + due criteri tra HDL < 40 mg\dl, TAG > 150 mg\dl, glicemia

> 100 mg\dl, pressione arteriosa sistolica > 130 mmHg o pressione arteriosa diastolica > 85 mmHg)[68], e poiché nella clinica pediatrica di Pisa vengono utilizzati fedelmente tutti questi criteri ad eccezione di quello riguardante la pressione arteriosa, che sfrutta le tabelle dell'NHBPEP, altri 5 pazienti possono essere "teoricamente" diagnosticati affetti da Sindrome Metabolica. In tal modo la prevalenza sul campione preso in esame nello studio, aumenta al 17.3%.

E' interessante inoltre evidenziare come tra i pazienti che sono stati considerati "sani" e quindi non affetti da Sindrome Metabolica ve ne siano 15 che possono essere considerati "ad alto rischio" poiché presentano una circonferenza vita > 90th percentile, ma soltanto uno dei due criteri ulteriormente necessari per porre la diagnosi. Questi pazienti sono i principali candidati ad un programma di prevenzione e di stretto follow up in modo da evitare l'insorgenza del "secondo colpo" che porterebbe alla diagnosi di Sindrome Metabolica. Nel caso, infatti, che questi 15 adolescenti sviluppino la patologia, la prevalenza all'interno del campione di 174 pazienti esaminati presso la U.O. Pediatrica dell'Università di Pisa salirebbe al 26%, valore corrispondente a quello presente nella regione Toscana[67] e addirittura più elevato di quello riportato in letteratura sia a livello globale sia a livello europeo[26, 27].

Un altro dato di rilievo riguarda la ricorrenza, in questi soggetti “ad alto rischio”, della presenza, oltre alla circonferenza vita > 90th percentile, di un valore di HDL < 40 mg\dl in ben 12\15 pazienti, in accordo con i dati in letteratura che evidenziano come, a differenza degli altri criteri diagnostici, la dislipidemia rappresenti il più frequente determinante la diagnosi di Sindrome Metabolica[69].

Molti ricercatori, negli ultimi anni, stanno ponendo sempre più attenzione alla importante correlazione esistente tra Sindrome Metabolica e steatosi epatica non alcolica (NAFLD), tanto da volerla addirittura inserire tra i criteri diagnostici di Sindrome Metabolica[70].

Questo è il motivo per il quale nello studio di prevalenza eseguito presso la clinica pediatrica di Pisa, i pazienti risultati affetti da Sindrome Metabolica hanno eseguito una ecografia addominale per la ricerca di steatosi epatica non alcolica. I risultati di questo approfondimento si sono attestati su una percentuale del 60%, che non raggiunge ma si avvicina al valore di 72% riportato in letteratura su grossi campioni di soggetti[71].

CONCLUSIONI

- ✓ La prevalenza di Sindrome Metabolica riscontrata all'interno della clinica pediatrica di Pisa è inferiore alle stime toscane, europee e mondiali, questo evidenzia un efficiente e corretto programma di prevenzione mirato ai soggetti obesi e a rischio metabolico
- ✓ Il numero di pazienti affetti da Sindrome Metabolica è maggiore nei maschi piuttosto che nelle femmine, in linea con i dati della letteratura
- ✓ Nel campione di 174 pazienti esaminati presso la clinica pediatrica di Pisa 15 sono risultati positivi a due dei tre criteri necessari per fare diagnosi di Sindrome Metabolica; a loro è destinato un programma di stretto follow-up per prevenire il passaggio da "rischio metabolico" a Sindrome Metabolica
- ✓ Correzione del comportamento alimentare, dello stile di vita e dell'attività fisica rappresentano le basi con le quali poter ridurre l'incidenza di Sindrome Metabolica

- ✓ L'identificazione di un Early Adiposity Rebound contribuisce in maniera importante ad identificare precocemente i pazienti "a rischio" di obesità e a prevenire lo sviluppo di Sindrome Metabolica.

- ✓ Tra i pazienti con Sindrome Metabolica il 60% è risultato affetto da steatosi epatica non alcolica (NAFLD), a conferma della volontà di numerosi ricercatori di inserire questa condizione tra i criteri diagnostici della Sindrome Metabolica

- ✓ Sarà importante e interessante rivalutare questi pazienti nel tempo allo scopo di valutare l'efficacia delle nostre strategie di intervento ed eventualmente i risultati futuri potranno servire da spunto per incrementarle e migliorarle.

Bibliografia

1. Kelishadi, R., et al., *Childhood obesity: today and tomorrow's health challenge*. J Obes, 2013. **2013**: p. 208392.
2. Inanc, B.B., *Metabolic syndrome in school children*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013. **5**(2): p. 140-1.
3. Ogden, C. and M. Carroll, *Prevalence of childhood and adult obesity in the United States*. JAMA, 2014. **311**(8): p. 806-14.
4. Cunningham, S. and M. Kramer, *Incidence of childhood obesity in the United States*. The new england journal of medicine, 2014. **370**(17): p. 1660-1.
5. Bartolozzi, G. and M. Guglielmelli, *Obesità infantile*, in *Pediatria. Principi e pratica clinica*, E. Masson, Editor 2008, Elsevier. p. 378-387.
6. Spinelli, A. and A. Lamberti, *Sintesi risultati 2010*. Okkio alla salute, 2010: p. 2-8.
7. Gaillard, R., J. Felix, and L. Duijts, *Childhood consequences of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. **Epub ahead of print**.
8. Spinelli, A. and A. Lamberti, *Sintesi risultati 2012*. Okkio alla salute, 2012: p. 1-4.
9. Oldroyd, J., A. Renzaho, and H. Skouteris, *Low and high birth weight as risk factors for obesity among 4 to 5-year-old Australian children: dose gender matter*. European journal of pediatrics, 2011. **170**: p. 899-906.
10. Aggoun, Y., *Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. Pediatr Res, 2007. **61**(6): p. 653-9.
11. Shultz, J.A. and J. Anner, *obesity, physical activity and the musculoskeletal system*. Obes Rev, 2009. **10**(5): p. 576-82.
12. Martinez, J. and P. Cordero, *Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes*. Proceedings of the Nutrition Society, 2012. **71**(2): p. 276-83.
13. Godfrey, K. and A. Sheppard, *Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity*. Diabetes, 2011. **60**(5): p. 1528-34.
14. Crino, A., *Diagnosis and differential diagnosis of obesity in childhood*. Minerva Pediatric, 2003. **55**(5): p. 461-70.
15. Ning, C. and J.A. Janovski, *Endocrine disorders associated with pediatric obesity*. Handbook of Pediatric Obesity, 2006.
16. Hoos, M.B. and K.R. Westerterp, *Short-term effects of growth hormone on body composition as a predictor of growth*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(6): p. 2569-72.
17. Ottosson, M., *Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 799-802.
18. Navti, L., D. Samani-Radia, and H.D. McCarthy, *Children's body fatness and prevalence of obesity in relation to height for age*. Ann Hum Biol, 2014. **41**(1): p. 84-90.
19. Cole, T., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
20. Hilgers, K., *Childhood obesity and dental development*. Pediatr Dent, 2006. **28**(1): p. 18-22.
21. Herouvi, D., et al., *Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(6): p. 721-32.
22. Zimmet, P., et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatr Diabetes, 2007. **8**(5): p. 299-306.

23. Aguilar, M.J., et al., *Insulin resistance and inflammation markers: correlations in obese adolescents*. J Clin Nurs, 2013. **22**(13-14): p. 2002-10.
24. Shaibi, G.Q. and M.I. Goran, *Examining metabolic syndrome definitions in overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance*. J Pediatr, 2008. **152**(2): p. 171-6.
25. Weiss, R., et al., *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med, 2004. **350**(23): p. 2362-74.
26. Friend, A., L. Craig, and S. Turner, *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature*. Metab Syndr Relat Disord, 2013. **11**(2): p. 71-80.
27. Bokor, S., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in European obese children*. Int J Pediatr Obes, 2008. **3 Suppl 2**: p. 3-8.
28. de Ferranti, S.D., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2494-7.
29. Schwandt, P., et al., *A three-country study on the components of the metabolic syndrome in youths: the BIG Study*. Int J Pediatr Obes, 2010. **5**(4): p. 334-41.
30. Pirkola, J., T. Tammelin, and A. Bloigu, *Prevalence of metabolic syndrome at age 16 using the International Diabetes Federation paediatric definition*. Arch Dis Child, 2008. **93**: p. 945-951.
31. Reinehr, T., et al., *Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach*. Arch Dis Child, 2007. **92**(12): p. 1067-72.
32. Pinhas-hamiel, O., N. Levek-Motola, and K. Kaidar, *Prevalence of Overweight, Obesity and Metabolic Syndrome Components in Children, Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2014. **Epub ahead of print**.
33. Weiss, R. and S. Taksali, *Predictors of changes in glucose tolerance in obese youth*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. 902-909.
34. Weiss, R. and S. Caprio, *The metabolic consequences of childhood obesity*. Best pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005. **19**(3): p. 405-19.
35. Papoutsakis, C., et al., *Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin*. Metabolism, 2012. **61**(2): p. 140-5.
36. Urakami, T., S. Kubota, and Y. Nitadori, *Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area*. Diabetes Care, 2005. **28**: p. 1876-1881.
37. Hirschler, V., et al., *Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome?* Arch Pediatr Adolesc Med, 2005. **159**(8): p. 740-4.
38. Maffei, C., A. Pietrobelli, and A. Grezzani, *Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children*. Obes Rev, 2001. **9**: p. 179-187.
39. Ratziu, V., S. Bellentani, and C. Day, *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. J Hepatol, 2010. **53**: p. 372-384.
40. Moscatiello, S., R.D. Luzio, and A. Sadeddi, *Managing the combination of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**: p. 2657-2672.
41. Vernon, G. and A. Baranova, *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**: p. 274-285.
42. Perseghin, G., *Viewpoints on the way to a consensus session: where does insulin resistance start? The liver*. Diabetes Care, 2009. **32**: p. S164-S167.
43. Savino, F. and S. Liguori, *Update on breast milk hormones: leptin, ghrelin and adiponectin*. Clin Nutr, 2008. **27**(1): p. 42-47.
44. Bacha, F., *Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 547-552.

45. Yu, J., *The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects*. *Diabetes*, 2002. **51**(10): p. 2968-74.
46. Fantuzzi, G., *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*. *Clin Immunol*, 2005. **115**(5): p. 911-9.
47. Haluzik, M., *Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance*. *Curr Opin Investig Drug*, 2005. **6**(10): p. 988-993.
48. Nobili, V., et al., *The potential role of fatty liver in paediatric metabolic syndrome: a distinct phenotype with high metabolic risk?* *Pediatr Obes*, 2012. **7**(6): p. e75-80.
49. Cara, J.F. and R.L. Chaiken, *Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in children and adolescents*. *Curr Diab Rep*, 2006. **6**(3): p. 241-50.
50. Winer, J.C., et al., *Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(11): p. 4415-23.
51. Bailey, D.P., et al., *Associations between cardiorespiratory fitness, physical activity and clustered cardiometabolic risk in children and adolescents: the HAPPY study*. *Eur J Pediatr*, 2012. **171**(9): p. 1317-23.
52. Magnussen, C.G., et al., *A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: the Bogalusa heart and cardiovascular risk in young Finns studies*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(17): p. 1631-9.
53. Sabo, R., Z. Lu, and S. Daniele, *Serial childhood BMI and associations with adult hypertension and obesity: the Fels Longitudinal Study*. *Obesity (Silver Spring)*, 2012. **20**(8): p. 1741-3.
54. Arenz, S., R. Ruckerl, and B. Koletzko, *Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review*. *Int J Relat Metab Disord*, 2004. **28**(10): p. 1247-1256.
55. Weber, M., V. Grote, and B. Koletzko, *Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow up of a randomized trial*. *Am J Clin Nutr*, 2014. **99**(5): p. 1041-1051.
56. Tin, S., S. Ho, and K. Mak, *Breakfast skipping and change in body mass index in young children*. *Int J Obes (Lond)*, 2011. **35**(7): p. 899-906.
57. Turer, C., H. Lin, and G. Flores, *Prevalence of Vitamin D deficiency among overweight and obese US children*. *Pediatrics*, 2013. **131**(1): p. e152-161.
58. Reyman, M. and A. VerrijnStuart, *Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity*. *Int J Obes (Lond)*, 2014. **38**(1): p. 46-52.
59. Kardas, F. and M. Kendirci, *Cardiometabolic risk factors related to vitamin D and adiponectin in obese children and adolescents*. *Int J Endocrinol*, 2013. **epub ahead of print**.
60. Rolland-Cachera, M., M. Deheeger, and F. Bellisle, *Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity*. *Am J Clin Nutr*, 1984. **39**: p. 129-135.
61. Rolland-Cachera, M. and M. Deheeger, *Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults*. *Int J Obes (Lond)*, 2006. **30**: p. S11-17.
62. Rolland-Cachera, M. and M. Deheeger, *Longitudinal study of anthropometric measurements in Parisian children aged 10 months to 18 years*. *Arch Pediatr*, 2004. **11**: p. 1139-44.
63. Hughes, J., S. Chinn, and R. Rona, *Trends in growth in England and Scotland*. *Arch Dis Child*, 1997. **76**: p. 182-189.
64. Williams, S. and N. Dickson, *Early growth, menarche, and adiposity rebound*. *Lancet*, 2002. **359**: p. 580-1.
65. Eriksson, J., E. Kajantie, and M. Lampl, *Small head circumference at birth and early age of adiposity rebound*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014. **epub ahead of print**.
66. Koyama, S., et al., *Adiposity rebound and the development of metabolic syndrome*. *Pediatrics*, 2014. **133**(1): p. e114-9.

67. Biasci, P., V. Flori, and D. Prosperi, *Progetto assistenziale per il bambino con eccesso ponderale*. FIMP Toscana, 2014.
68. Sewaybricker, L.E., et al., *Metabolic syndrome in obese adolescents: what is enough?* Rev Assoc Med Bras, 2013. **59**(1): p. 64-71.
69. Guzman, I. and A. Salgado-Bernabè, *Prevalence of metabolic syndrome in children with and without obesity*. Med Clin (Barc), 2014. **Epub ahead of print**.
70. Pacifico, L., et al., *Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(26): p. 3082-91.
71. Boyraz, M., N. Hatipoglu, and E. Sari, *Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria*. Obes Res Clin Pract, 2014. **8**(4): p. e356-63.