

MIHAI OCTAVIAN NEGREA¹, MIHAI LEONIDA NEAMȚU², LUMINIȚA DOBROTĂ²

RISCU CARDIOVASCULAR LA COPII OBEZI

1. Institutul Inimii de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Niculae Stăncioiu” Cluj-Napoca, județul Cluj, România;
2. Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, județul Sibiu, România

SUMMARY

CARDIOVASCULAR RISK IN OBESE CHILDREN

Key words: paediatric obesity, cardiovascular risk.

Introduction. The global prevalence of obesity is on the rise [1]. The well established correlation between excess weight and cardiovascular disease has been raising concerns regarding this pandemic [2, 3]. Paediatric obesity is also on the rise, which may indicate the development of a growing incidence of obesity-related comorbidities and cardiac patients in the future [4]. Assertive action in this direction requires a keen knowledge of the mechanisms that clarify the relationship between obesity and cardiovascular disease.

Aim of the study. To provide an overview of the current literature regarding the influence of paediatric obesity on cardiovascular risk and the underlying pathophysiological mechanisms.

Materials and methods. We performed literature searches using the Medline/ PubMed databases and referred to international guidelines where applicable.

Results and conclusions. The complex mechanisms that establish the link between obesity and cardiovascular risk begin in the early years of childhood and contribute to the formation of a cluster of detrimental characteristics that include physical inactivity, unhealthy eating habits, smoking and an altered metabolism defined by elevated insulin resistance and dyslipidemia. It is reasonable to assume that there is a high chance that today's obese children might become tomorrow's cardiac patients. This knowledge encourages the development of protocols to better define the cardiovascular risk of obese children and to take preventive action where possible.

Introducere.

Obezitatea este o afecțiune a cărei prevalență a atins nivele îngrijorătoare la nivel global în ultimele decenii [1]. Această patologie se află în strânsă legătură cu o serie largă de afecțiuni cardiovasculare [2, 3]. Din păcate, incidența acesteia este în creștere și la populația pediatrică, ceea ce ne oferă deja o perspectivă asupra a cum va arăta în viitor încărcătura acestei suferințe la nivel mondial [4].

Ameliorarea acestei probleme este una dintre direcțiile fundamentale ale medicinei preventive moderne. O acțiune fermă, încă din copilărie, poate avea efecte cu atât mai benefice cu cât este mai timpurie, scopul fiind acela de a reduce produsul dintre severitatea afectării și timpul de expunere la acest factor de risc, cu potențial preventiv mai pronunțat când se iau în vedere ambii parametri ai acestui produs [5]. O bună înțelegere a datelor epidemiologice, a mecanismelor fiziopatologice implicate în geneza acestei afecțiuni și a progreselor făcute până în prezent în tentativa de a o controla are un rol fundamental pentru descoperirea de noi direcții care să amelioreze impactul obezității. Scopul acestei lucrări este de a prezenta succint cunoștințele actuale legate de influența obezității pediatrice asupra riscului cardiovascular.

Obezitatea ca factor de risc cardiovascular

Obezitatea a fost în repetate rânduri pusă în legătură cu

dezvoltarea a numeroase patologii cardiovasculare, precum cardiopatia ischemică, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, boala cerebrovasculară, fibrilația atrială, aritmiile ventriculare și moartea cardiacă subită [6]. Totodată, au fost puse în evidență legături între excesul ponderal și o serie de afecțiuni conexe cu răsunet asupra aparatului cardiovascular precum diabetul zaharat, dislipidemia sau sindromul de apnee în somn, demonstrându-și astfel locul într-un întreg complex dismetabolic și viciat mecanic [7-9].

Din punct de vedere etiopatogenetic, obezitatea influențează apariția patologiilor cardiovasculare prin mecanisme atât directe, cât și indirecte, locale cât și sistemice [6]. La nivelul aparatului cardiovascular, modificările se datorează alterării structurale și funcționale impuse de adaptarea la excesul de masă datorat țesutului adipos. Rezultatul este un sistem cardiovascular hiperdinamic cu creșterea volumului circulant și a debitului cardiac pe baza volumului-bătăie și a frecvenței cardiace pentru a face față necesităților metabolice ale surplusului de țesut gras. Totodată se produce creșterea rezistenței vasculare periferice prin statusul proinflamator cunoscut a fi asociat obezității și a hiperreactivității simpatice. Drept consecință a modificării acestor parametri hemodinamici apare și creșterea presiunii sanguine, ceea ce explică parțial prevalența mai crescută a hipertensiunii arteriale la

pacienții obezi [10]. Ventriculul stâng este afectat direct de aceste solicitări și răspunde prin alterarea geometriei și prin remodelarea în tentativa de a gestiona sarcina suplimentară, până în punctul în care și aceste procese se pot produce în mod viciat, cu dilatare progresivă și hipertrofie ventriculară. Toate aceste modificări predispun la afectarea funcției de pompă a inimii [11-13]. Efectele mecanismelor enumerate nu se răsfrâng numai asupra ventriculului stâng însă. Atriuul stâng este, de asemenea, afectat în stările de exces ponderal [14]. Mecanismul posibil ar putea fi explicat prin creșterea presiunii de umplere a ventriculului stâng care poate duce la distensia progresivă a atriuului stâng, ce ar sta la baza creșterii incidenței fibrilației atriale la pacienții obezi [12]. La nivelul cavităților drepte, stresul hemodinamic datorat creșterii presiunilor de umplere se poate obiectiva printr-o ușoară creștere a presiunii sistolice la nivelul arterei pulmonare, observabilă la o proporție semnificativă de pacienți obezi [15].

În ceea ce privește efectele **locale** pe care îl poate avea o distribuție particulară a țesutului adipos, acestea pot fi datorate compresiunii mecanice. De exemplu, abundența grăsimii intraabdominale poate duce la apariția insuficienței venoase cronice prin fenomenele de stază venoasă [16]. Surplusul adipos poate determina și efecte funcționale locale nefavorabile. Mecanismele incriminate sunt legate de secreția de adipokine cu efect proinflamator și protrombotic [17, 18], de hipoxie [19], fibroză [20] și de alterarea funcției mitocondriale [21]. Anumite localizări particulare ale rezervelor adipoase prezintă o relevanță deosebită în determinismul bolilor cardiovasculare, fiind în esență modificări locale, dar cu important răsunset sistemic.

Excesul de depozitare de lipide la nivel **hepatic**, de exemplu, poate duce la aspectul de *steatohepatită nonalcoolică*, cu efect negativ asupra funcției hepatice. Această entitate se află frecvent în legătură cu sindromul metabolic și implicat cu excesul ponderal [22, 23].

În mod similar, țesutul **muscular** poate să prezinte un exces de depozite de trigliceride intracelular. Acest exces se află în legătură cu creșterea insulinorezistenței și predis pune la apariția dislipidemie [24].

Țesutul adipos **epicardic** are un rol important în balanța energetică a cordului în condiții fiziologice. Prin absorbția excesului de acizi grași liberi oferă un suport metabolic important miocardului în condiții de ischemie. În plus, are rol în echilibrul termic al cordului prin izolarea acestuia și menținerea temperaturii ideale pentru funcționarea optimă a echipamentului enzimatic din interiorul cardiomiocitelor. De asemenea, are și un rol mecanic prin sinteza de adiponectină și adrenomedulină, care au o funcție importantă în sinteza țesutului conjunctiv epicardic, cu rol structural. Excesul acestui țesut duce însă la hipertrofie și fibroză miocardică, apoptoza cardiomiocitelor, scăderea secreției de adiponectină și creșterea producerii de markeri proinflamatori. Aceste mecanisme par a sta la baza unei asocieri cunoscute între surplusul de țesut adipos epicardic și cardiopatia ischemică, insu-

ficiența cardiacă, hipertrofia ventriculară, hipertensiunea arterială și profilul metabolic dislipidemic și insulinorezistent [25-30].

Țesutul adipos **perivascular**, dincolo de importanța sa structurală, prezintă și o serie de roluri funcționale. Tipurile de țesut adipos includ variantele de țesut adipos brun și țesut adipos alb, cu proprietăți metabolice și energetice diferite. Dacă țesutul adipos brun are un rol important în termogeneză, cu deosebită relevanță la nou-născuți, cel alb este responsabil pentru stocarea surplusurilor energetice sub forma lipidelor, cu secreția acestora la nevoie în vederea utilizării în alte țesuturi. A fost descrisă și transformarea țesutului adipos de tip alb în tip brun sub influența anumitor factori de mediu (preponderent expunerea la frig). În funcție de localizare, țesutul adipos perivascular este reprezentat în diferite proporții de cele două tipuri de țesuturi descrise. Această variabilitate se datorează probabil necesarului funcțional prioritar corespunzător fiecărei zone din ansamblul organismului. Vasele mari, spre exemplu, respectiv aorta și ramurile ei principale, sunt înconjurate cu preponderență de țesut adipos brun, cu rol în menținerea temperaturii centrale în limite fiziologice. În ceea ce privește legătura cu riscul datorat obezității, este posibilă asocierea dintre insulinorezistență și excesul tisular adipos perivascular [31].

Țesutul adipos **perirenal** în exces poate determina creșterea presiunii intrarenale, având un rol potențial în apariția microalbuminuriei. Acest țesut joacă rol în reglarea tonusului vascular renal și a secreției de markeri inflamatori, ambele procese fiind în legătură cu riscul cardiometabolic [24].

Tipuri de obezitate

O proporție foarte mare din copiii care dezvoltă un exces ponderal, vor purta această povară inclusiv la vârsta de adult [1, 32]. Acest fapt va atrage, desigur, creșterea riscului cardiovascular, așa cum a fost precizat în secțiunea precedentă.

Se cunosc o serie de particularități în ceea ce privește legătura dintre dispoziția anatomică a țesutului adipos și efectul asupra riscului cardiovascular. Totodată, au fost stabilite și unele diferențe între mecanismele celulare care determină excesul adipos și riscul cardiovascular. Toate aceste elemente se constituie diferit în funcție de vârsta de debut.

Distincția dintre țesutul adipos somatic și cel visceral este unul dintre factorii care influențează în mod diferențiat riscul cardiovascular asociat obezității. Abundența țesutului grăos visceral se corelează mult mai intens cu un profil metabolic nefavorabil și cu creșterea riscului cardiovascular [33]. Acesta prezintă o activitate lipolitică mai intensă decât cel somatic, cu eliberarea de acizi grași liberi în circulație. Proximitatea anatomică de vena portă a acestui tip de țesut determină, implicit, un aport mult mai mare de acizi grași liberi la nivel hepatic, independent de valorile serice circulante ale acestora. Crește-

rea aportului de acizi grași liberi la nivelul hepatocitelor determină scăderea sensibilității locale la insulină, ceea ce duce la hiperinsulinism, care la rândul lui determină creșterea rezistenței insulinice sistemice. Efectele țesutului adipos visceral se află în legătură și cu creșterea statusului inflamator, intervenind și în circuitul neuro-hormonal al sațietății cu creșterea rezistenței la *leptină*, un hormon cu rol important în acest sens. Efectele dismetabolice produse de țesutul adipos visceral contribuie și la procesul de ateroscleroză, la creșterea tonusului simpatic și a stresului oxidativ și la procesul de calcifiere vasculară, procese cu important răsunset asupra riscului cardiovascular. Mai mult, preponderența acestui țesut se consideră a avea un efect nefavorabil intrinsec, chiar și în absența obezității diagnosticate clinic, pacienții normoponderali cu țesut adipos visceral abundent având un risc cardiovascular mai crescut față de cei cu o distribuție preponderent somatică a acestui țesut și o prevalență mai mare a diabetului zaharat de tip 2 [34-39].

Distribuția la suprafață a țesutului adipos joacă, de asemenea, un rol important în influența obezității asupra riscului cardiovascular. O repartitie simplificată a acestui aspect se poate obține prin împărțirea la categoriile de distribuție *ginoidă* a țesutului adipos versus cea *andrioidă*, cea din urmă aflându-se în legătură mai evidentă cu creșterea riscului cardiovascular [40]. Această diferențiere se află sub influența hormonilor de sexualizare, motiv pentru care aceste fenotipuri devin evidente din perioada adolescenței.

Structura celulară a țesutului adipos prezintă la rândul ei o influență semnificativă. Adipocitele care participă la constituirea acestui țesut pot prezenta răspunsuri variate la stimulii care determină creșterea masei adipoase – fie prin creșterea în dimensiune, fie prin creșterea numărului efectiv de celule. Prima variantă definește **obezitatea de tip hipertrofic** și este caracteristică obezității cu dispoziție andrioidă, abdominală. Cea de-a doua definește **obezitatea de tip hipercelular**. Aceasta are un caracter mai variabil și apare în mod caracteristic la indivizii care dezvoltă un exces ponderal încă din copilărie, fiind însă prezentă și la pacienții adulți cu obezitate severă. Obezitatea hipertrofică debutează în general la vârsta adultă, este asociată cu creșterea riscului cardiovascular și răspunde relativ prompt la tentativele de reducere a masei corporale. Obezitatea de tip hipercelular este însă mult mai rezistentă la acest tip de intervenții. Devine astfel clară importanța unei acțiuni preventive cât mai precoce, din copilărie, pentru a evita pe cât posibil apariția acestui tip de obezitate rezistentă la tratament [41].

O altă valență legată de caracteristicile țesutului adipos se referă la diferențierea preadipocitelor în adipocite. Se fac eforturi semnificative în caracterizarea stimulilor care duc la inițierea acestui proces, întâlnit ubicuitar în organism, atât la nivelul țesutului adipos brun, cât și în cel alb. Identificarea factorilor care duc la recrutarea pre-

dipocitelor, la proliferarea, diferențierea și hipertrofia sau apoptoza acestora poate oferi informații importante asupra etiologiei proceselor dismetabolice implicate în geneza statusului de supraponderare. Ideală ar fi și găsirea unor ținte terapeutice care să „*ghideze*” procesul de diferențiere și proliferare adipocitară în așa fel încât să evite produsul final al adipocitului disfuncțional metabolic și hipertrofiat, care se află în legătură nu doar cu dezvoltarea obezității, ci și cu riscul cardiovascular, rezistența insulinică și diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia și cu recurența excesului ponderal după scăderea în greutate [42].

Statusul cardiovascular al copilului obez

Modificările hemodinamice descrise care apar în legătură cu obezitatea pot apărea cu mult timp înaintea debutului unei patologii cardiovasculare. Copiii obezi par a avea un status circulator hiperdinamic, evidențiat printr-o valoare mai ridicată a presiunii sangvine la nivelul aortei, în comparație cu cei normoponderali, independent de prezența hipertensiunii manifeste clinic, a dislipidemiei sau a sedentarismului [43]. Efectele acestei stări se reflectă și asupra morfologiei și funcției miocardice la copiii obezi. Din punct de vedere morfologic, aceștia pot să prezinte cavități cardiace mai dilatate, pereți ai ventriculului stâng mai îngroșați și o masă miocardică mai mare. Din punct de vedere funcțional, chiar și în absența unei diferențe în fracția de ejecție a ventriculului stâng, față de o populație normoponderală, copiii cu un exces ponderal prezintă diferențe importante ale parametrilor determinați prin ecografie *tissue Doppler* și *speckle-tracking*, precum și o scădere comparativă a funcției diastolice [44].

În concordanță cu prezența alterărilor hemodinamice menționate, hipertensiunea arterială este o patologie care, atunci când apare la pacienți pediatrici, este mai frecventă la copiii cu un exces ponderal [45, 46]. Relația dintre aceste entități este una semnificativă, dovada fiind faptul că intervenția asupra excesului ponderal poate avea efecte substanțiale în controlul valorilor tensionale [3]. Hipertensiunea arterială, ca și obezitatea, dacă sunt prezente în copilărie, urmăresc pacienții frecvent pe parcursul vieții până la vârsta adultă [47, 48]. Acești copii prezintă și un colorit particular al afectării subclinice de organ asociate hipertensiunii arteriale [49]. Excesul ponderal s-a dovedit în anumite studii a se afla în legătură cu afectarea funcției diastolice, cu prezența microalbuminuriei, cu valori mai crescute ale indicelui intimă-medie [50] precum și cu creșterea rigidității vasculare [51, 52]. Pacienții pediatrici obezi hipertensivi reprezintă astfel o populație distinctă care impune o serie de măsuri specifice de diagnostic și tratament al hipertensiunii arteriale [53].

Un alt mecanism cu relevanță deosebită în definirea riscului cardiovascular este cel legat de ateroscleroză. Acest proces debutează încă din copilărie, așa cum s-a demonstrat în studii post-mortem, cu prezența de striuri lipidice la nivelul arterelor coronare încă din prima decadă de viață [54, 55]. Modificările descrise prezintă un caracter progresiv, ajungând în timp să determine formarea de

plăci aterosclerotice, uneori putându-se evidenția leziuni avansate sub forma plăcilor fibroase încă de la vârsta adolescenței [54]. Afectarea vasculară inițial subclinică poate duce în timp la dezvoltarea patologiilor aflate în legătură cu procesul aterosclerotic, precum cardiopatia ischemică în toate formele ei cronice sau acute de prezentare, arteriopatia cronică obliterantă a membrelor inferioare și boala cerebrovasculară [56, 57].

Ateroscleroza se află sub influența a multipli factori de risc care își exercită efectul indiferent de vârstă. Obezitatea este una dintre stările care accelerează procesul aterosclerotic [58]. Prezența acestei stări în copilărie este un indicator fidel, de altfel, al riscului de dezvoltare a patologiilor legate de ateroscleroză la vârstă adultă [59, 60]. Faptul că acest risc scade considerabil însă la pacienții obezi care reușesc să scadă în greutate încurajează dezvoltarea de programe de prevenție a obezității și de acțiune terapeutică asupra acesteia ca **acte de profilaxie** a patologiilor cardiovasculare [61, 62].

Riscurile metabolice ale obezității sunt în strânsă legătură cu cele cardiovasculare. În mod frecvent, asocierile dintre toate aceste entități sunt numeroase și cu puternică influență reciprocă. Creșterea rezistenței la insulină la copiii obezi cunoaște multiple mecanisme, dintre care o parte sunt comune cu cele întâlnite la adult. Insulinorezistența joacă rolul unui element central în patogeneza diabetului zaharat de tip 2, patologie care se atestă în proporție mai mare la pacienții obezi, mai ales când debutul acesteia se regăsește în copilărie sau adolescență [63, 64].

O altă entitate dismetabolică aflată în strânsă legătură cu obezitatea și cu creșterea riscului cardiovascular este dislipidemia. Pacienții obezi prezintă mai frecvent hipertrigliceridemie, hiper-LDL colesterolemie și hipo-HDL colesterolemie. În rândul subpopulației pediatrice se atestă un tipar al hipo-HDL colesterolemiei însoțită de hipertrigliceridemie. Aceasta din urmă prezintă în mod caracteristic o remisiune promptă la reducerea consumului de alimente îndulcite artificial, precum băuturile carbogazoase sau altele asemenea [64, 65].

Trebuie ținut cont de faptul că obezitatea apare frecvent într-un conglomerat de factori de risc care asociază sedentarismul, fumatul, dislipidemia, obiceiurile alimentare nesănătoase [56, 66]. Uneori se poate incrimina chiar și un mediu familial care predispozează, nu doar prin factorii genetici și eredocolaterali, ci și prin cei legați de tabieturile particulare fiecărui astfel de context, la amplificarea coloritului de risc cardiovascular al pacientului pediatric [67].

Concluzii.

Având în vedere cele expuse, se conturează tot mai clar **necesitatea unei acțiuni ferme și timpurii asupra excesului ponderal**, respectiv **încă din copilărie**. Altminteri, riscul major este ca pacienții pediatrici obezi de astăzi să devină bolnavii cardiovasculari de mâine, idee care a mai fost stipulată în literatura de specialitate și care îndeamnă la o sancțiune promptă [66, 68]. Date fiind aceste considerente,

dezvoltarea de noi protocoale pentru definirea mai precisă a riscului cardiovascular asociat obezității la copii ar putea fi o direcție de cercetare productivă [69].

Bibliografie

1. Obesity and overweight [Internet]. World Health Org. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Ortega FB, Blair SN, Lavie CJ. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118:1752–1770.
3. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control* 2017;10:33–9.
4. Facts and figures on childhood obesity [Internet]. World Health Org. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>
5. Abdullah A, Stoelwinder JU, Wolfe R, ș.a. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011;40:985–996.
6. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: Revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107.
7. Poirier P, Bray GA, Giles TD, ș.a. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
8. Mathew B, Francis L, Kaylar A, ș.a. Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008;21:562–8.
9. Schwartz SM. Obesity in children [Internet]. 20 February 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>
10. Messerli FH, Reisin E, Ventura HO, ș.a. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1982;66:55–60.
11. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–36.
12. Chakko S, Allison MD, Mayor M, ș.a. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol* 1991;68:95–8.
13. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, ș.a. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2007;100:1460–4.
14. Lavie CJ, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity. *Chest* 1987;92:1042–6.
15. De Scheerder I, Cuvelier C, Verhaaren R, ș.a. Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. *Eur Heart J* 1987;8:661–3.

16. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;81:1063-1075.
17. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, ș.a. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2008;28:1654-59.
18. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1023-33.
19. Jiang C, Matsubara T, Qu A, ș.a. Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice. *Diabetes* 2011;60:2484-95.
20. Henegar C, Achard V, Tordjman J, ș.a. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008;9:R14.
21. Heinonen S, Buzkova J, Muniandy M, ș.a. Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. *Diabetes* 2015;64:3135-45.
22. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab.* 2008; 34:649-57.
23. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:27-38.
24. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, ș.a. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis.* 2018;17:218.
25. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, ș.a. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR γ activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:2070-5.
26. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, ș.a. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2769-74.
27. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, ș.a. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham heart study. *Eur Heart J.* 2009;30:850-6.
28. Corradi D, Maestri R, Callegari S, ș.a. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:313-6.
29. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, ș.a. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:211-7.
30. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, ș.a. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol.* 2009;70:876-82.
31. Rittig K, Machann J, Staib K, ș.a. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2008;51:2093-9.
32. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2016;17(2):95-107.
33. Ashwell M. Obesity risk: importance of the waist-to-height ratio. *Nurs Stand.* 2009;23:49-54.
34. Anderson PJ, Chan JC, Chan YL, ș.a. Visceral fat and cardiovascular risk factors in Chinese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1997;20:1854-8.
35. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease an update. *Circulation.* 2012;126:1301-13.
36. Sironi AM, De Marchi D, Petz R, ș.a. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med.* 2012;29:622-7.
37. St St-Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, ș.a. Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;99:369-73.
38. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1925-32.
39. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15:277-87.
40. Guglielmi V, Sbraccia P (2018). Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord.* 2017;23(1):3-14.
41. Bays Aronne, LJ Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002;10:105S-115S
42. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients?. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):871-95.
43. Castro J, García-Espinosa V, Curcio S, ș.a. Childhood obesity associates haemodynamic and vascular changes that result in increased central aortic pressure with augmented incident and reflected wave components, without changes in peripheral amplification. *International Journal of Vascular Medicine.* 2016;2016:8.
44. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, ș.a. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1198-1205
45. Genovesi S, Antolini L, Giussani M, ș.a. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens.* 2008;26:1563-70.
46. Faulkner, B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertension* 2015;65:926-31.

47. Zhao Y, Wang L, Xue B, Wang Y. Associations between general and central obesity and hypertension among children: the childhood obesity study in China megacities. *Sci Rep.* 2017;7(1):16895.
48. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008;117:3171–80.
49. Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical Organ Damage in Children and Adolescents with Hypertension: Current Guidelines and Beyond. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(5):361–373.
50. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics.* 2006;118:2334–2340.
51. Weberruß H, Böhm B, Pirzer R, ș.a. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes.* 2016; 3(2).
52. Nunez F, Martinez-Costa C, Sanchez-Zahonero J, ș.a. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1253–1260.
53. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, ș.a. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887–920.
54. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, ș.a. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650–1656
55. Milei J, Lavezzi AM, Ottaviani G, ș.a. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* 2008;24:137–41.
56. Celermajer DS, Ayer JGJ. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* 2006;92:1701–1706
57. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, ș.a. Rethinking primary prevention of atherosclerosis-related diseases. *Circulation.* 2006;114(23):2517–2527.
58. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can. J. Cardiol.* 2015;31(2):177–183.
59. Baker, J. L., Olsen, L. W. & Sorensen, T. I. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007;357(23):2329–2337.
60. Daniels SR. Diet and primordial prevention of cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2007;116(9):973-974.
61. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, ș.a. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37:2315–81.
62. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, ș.a. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019; 26(3):191–197.
63. Tirosh A, Afek A, Shai I, ș.a. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1315-25.
64. National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Service, National Institutes of Health. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular health and Risk Reduction in Children and Adolescents, Summary Report (2012).
65. Cook S, Kavey RE. Dyslipidemia and pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1363–73.
66. Abrignani MG, Favilli S, Lucà F, ș.a. Lifestyles and Cardiovascular Prevention in Childhood and Adolescence. *Pediatr. Cardiol.* 2019;40:1113–1125.
67. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Front Pediatr.* 2019;23(6):431.
68. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric markers of adult cardiovascular disease. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(4):255–259
69. Negrea MO, Neamțu ML. Can we improve the evaluation of cardiovascular risk in obese children? A possible study protocol. *Acta Medica Transilvanica* 2020;25(1):14-19.