

INSULINO-RESISTENZA E OBESITÀ NEL BAMBINO

C. MAFFEIS, P. CAVARZERE, L. CHINI, C. BANZATO, G. BOGONI, A. GREZZANI, M. PELLEGRINO, L. TATÒ

Dipartimento Materno Infantile e di Biologia, Genetica, Università di Verona, Verona

riassunto

L'insulino-resistenza è la complicanza metabolica più frequente nel bambino con eccesso ponderale. L'adiposità di per sé si associa a insulino-resistenza, ma è soprattutto la concentrazione di trigliceridi a livello periviscerale, epatico e muscolare a promuovere e mantenere l'insulino-resistenza. L'infiltrazione lipidica di fegato, pancreas e muscolo si accompagna a un ridotto uptake di glucosio nel muscolo, una minor soppressione insulino-mediata della produzione di glucosio epatico, una minor insulino-sensibilità, una maggior suscettibilità al diabete e alla sindrome metabolica.

Anche le caratteristiche proliferative e differenziative proprie della cellula adiposa contribuiscono allo sviluppo delle complicanze metaboliche dell'obesità. Infatti, in caso di alta capacità proliferativa e differenziativa, il precursore mesenchimale dell'adipocita darà origine ad adipociti maturi di dimensioni più contenute e più numerosi e a una minore infiltrazione lipidica di muscolo, fegato e pancreas. Al contrario, nel caso di una bassa capacità proliferativa e differenziativa del precursore, si origina un'obesità ipertrofica, cioè caratterizzata da cellule adipose di grande volume e meno numerose con un'elevata infiltrazione epatica, muscolare e pancreatica.

Il metabolismo del muscolo scheletrico ha un ruolo centrale nel regolare il bilancio lipidico e quindi la massa adiposa. Il lavoro muscolare prolungato e l'allenamento aumentano l'utilizzazione del grasso intramuscolare, favorendo l'azione insulinica e riducendo quindi lo stato di insulino-resistenza conseguente all'accumulo di grasso intramuscolare.

Un'elevata sensibilità insulinica e una risposta insulinica elevata sembrano essere fattori di rischio di obesità nei bambini. Al contrario, nella fase puberale, l'insulino-resistenza associata all'incremento della massa adiposa e a modifiche della sua distribuzione sembra opporsi, quanto meno nel sesso femminile, all'ulteriore incremento dell'adiposità nelle età successive.

Parole chiave. Insulino-resistenza, obesità, bambino.

summary

Obesity and insulin-resistance in childhood. Insulin-resistance is the most common metabolic complication of obesity. Fatness per sé is associated with insulin-resistance but it is mainly visceral, hepatic and skeletal muscle fat mass distribution that promotes and maintains insulin-resistance. Fat infiltration in the liver, pancreas and skeletal muscle is associated with a lower glucose uptake in the muscle, a lower insulin-mediated suppression on hepatic glucose production, a lower insulin-sensitivity, a greater susceptibility to diabetes and metabolic syndrome.

Proliferative and differentiative capacity of fat cells contribute to the development of the metabolic complications of obesity. In fact, in the case of high proliferative and differentiative capacity, the mesenchymal precursor of the adipocyte will give origin to mature adipocytes high in number and low in volume, with a lower infiltration of the skeletal muscle, liver and pancreas. On the contrary, in the case of low proliferative and differentiative capacity of the precursor, a hypertrophic obesity will develop, with low number of adipocytes with high volume and a high infiltration of the organs.

Skeletal muscle metabolism plays an important role in the fat balance regulation and, therefore, fat mass. Training and prolonged muscular work increases intramuscular fat oxidation, favouring insulin action and reducing insulin-resistance associated with intramuscular fat concentration.

A high insulin sensitivity and a high insulin response are obesity risk factors in children. On the contrary, during puberty, insulin resistance associated with the increase of fat mass and with the changes of fat mass distribution seems to oppose, at least in females, further fat gain in adulthood.

A high sensitivity to the insulin and a high insulinic answer seem to be obesity risk factors in the adult subjects. Several studies performed on children about the relationship between obesity and insulin-resistance are few and contradictory amongst them. These studies evidence that high insulin-sensitivity favours the increase of adiposity in non-obese children. Afterwards children's insulin-resistance associated to increase of fat mass opposes to a new increase of adiposity, at least in the girls.

Key words. Insulin-resistance, obesity, childhood.

Introduzione

L'obesità è il disturbo nutrizionale più frequente nell'età evolutiva in tutti i Paesi industrializzati (1, 2). Il numero dei bambini obesi è in costante aumento e questo fenomeno è fonte di preoccupazione per tre principali motivi.

1. L'obesità tende a persistere in età adulta (3). Il bambino obeso ha almeno il 50% di possibilità di mantenere l'eccesso ponderale anche da adulto.
2. L'obesità si associa a morbilità anche durante l'età evolutiva (4): ipertensione, intolleranza al glucosio, dislipidemia e persino diabete non sono esclusive dell'obeso adulto, ma possono iniziare anche nel bambino e soprattutto nell'adolescente con grave obesità.
3. Le complicanze psicosociali legate all'obesità (5). È stato dimostrato in maniera chiara come il bambino obeso sia sottoposto a emarginazione soprattutto dai coetanei, abbia una scarsa autostima, una distorsione della percezione della propria immagine corporea, un elevato rischio di depressione.

In base a queste evidenze un intervento mirato a contenere il dilagare dell'obesità nel bambino, prevenire la sua insorgenza e trattare l'obesità stessa e le sue complicanze costituisce una delle priorità per il Sistema Sanitario in tutti i Paesi Occidentali, come raccomandato dall'OMS.

La complicanza metabolica di più comune riscontro nel bambino con eccesso ponderale è l'insulino-resistenza. È stata dimostrata un'associazione tra obesità e insulino-resistenza e tra obesità e diabete anche nel bambino, come pure è stata riconosciuta l'insulino-resistenza quale condizione che precede l'esordio del diabete di tipo 2 (nell'adulto) (6-8).

Insulino-resistenza e distribuzione del tessuto adiposo

Nell'adulto, ma anche nell'adolescente, la distribuzione del tessuto adiposo gioca un ruolo centrale ai fini dell'insorgenza delle complicanze metaboliche dell'obesità (9). Si è visto infatti come l'accumulo di adipe in sede periviscerale sia associato in maniera importante alla comparsa di insulino-resistenza, iper-

tensione, diabete e dislipidemia. Anche nel bambino è stata riconosciuta un'associazione tra circonferenza minima della vita e fattori di rischio cardiovascolari in particolare, la circonferenza della vita è risultata un predittore di rischio cardiovascolare più sensibile del BMI (10).

Oltre la localizzazione periviscerale, anche in altri due organi, il muscolo e il fegato, la deposizione di grasso è di per sé fattore di rischio di insulino-resistenza. In particolare, è stata riscontrata una correlazione inversa tra depositi intramiocellulari di trigliceridi e sensibilità all'insulina che persiste e, anzi, diventa ancora più forte dopo aver aggiustato per la massa grassa (espressa in percentuale del peso corporeo totale) e la massa grassa sottocutanea, ma la relazione viene a cessare quando si aggiusta per la massa grassa viscerale (11). Pertanto, il grasso intramuscolare sembra svolgere un ruolo di rilievo per lo sviluppo di insulino-resistenza che è indipendente da quello giocato dal grasso viscerale (fig. 1).

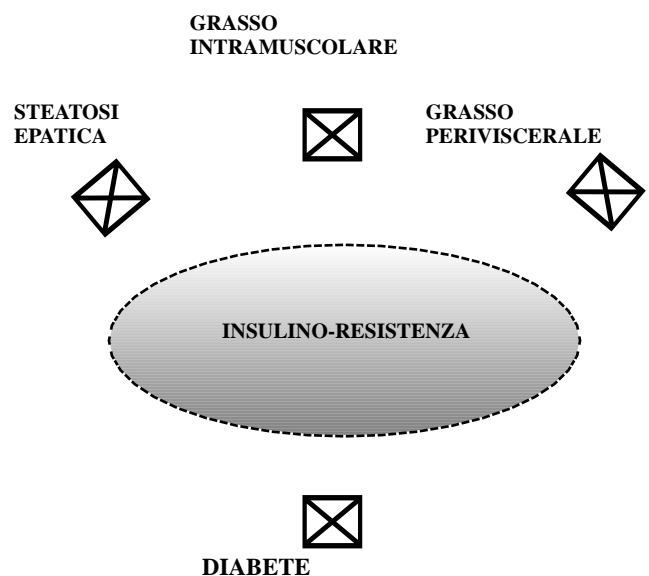


Fig. 1. Localizzazione dei depositi adiposi e insulino-resistenza.

D'altra parte studi *in vivo* nell'adulto hanno evidenziato che il tessuto muscolare scheletrico del soggetto normopeso è in grado di ossidare in condizioni di riposo e per unità di tessuto una quantità di grassi superiore a quella ossidata dal soggetto obeso (12). La stessa analisi condotta in condizioni di iperinsulinemia, e quindi sotto stimolo insulinico, ha evidenziato che la quota ossidativa di lipidi si riduce nel soggetto normopeso, mentre non si riduce nel soggetto obeso. Pertanto, il muscolo striato del soggetto obeso non presenta un'elasticità funzionale comparabile a quella del soggetto non obeso tale da consentire un'adattabilità ossidativa lipidica in diverse condizioni metaboliche. Questa scarsa sensibilità allo stimolo inibitorio insulinico dell'ossidazione dei grassi intramuscolari è indirettamente riconoscibile dalla misurazione della quota ossidativa totale di grassi effettuata in condizioni di riposo con la calorimetria indiretta. Il soggetto obeso, infatti, indipendentemente dall'età è in grado di ossidare una quantità di grassi totale a riposo maggiore del coetaneo non obeso, sia in termini assoluti (cioè mg/minuto) sia in termini relativi (cioè espressi come percentuale della spesa energetica totale per minuto) (13, 14). Inoltre, è stato dimostrato nel bambino che anche dopo l'assunzione di un pasto misto la quota di grassi del pasto che viene ossidata è direttamente proporzionale alla quantità di massa adiposa, cioè il bambino più grasso tende a ossidare una percentuale maggiore di grassi assunti con l'alimentazione rispetto al bambino non obeso (15). Pertanto l'organismo risponde a questa condizione di eccesso di deposito di trigliceridi con un incremento dell'ossidazione dei grassi. Questo può essere interpretato come un fenomeno a significato compensatorio al fine di favorire il raggiungimento di un nuovo bilancio lipidico (16), quindi di una parità tra entrate e uscite di grassi all'interno dell'organismo. Ciò consentirà il mantenimento della stabilità ponderale nel bambino.

Del resto, la centralità del metabolismo del muscolo scheletrico nella regolazione del bilancio lipidico è stata dimostrata in modo convincente da studi *in vivo* nell'adulto. L'ossidazione dei grassi in condizioni di riposo misurata prima e dopo un periodo di allenamento ha evidenziato un incremento dell'ossidazione lipidica totale indotta dall'esercizio, ma in particolare un incremento dell'utilizzazione di acidi grassi di derivazione non plasmatica, quindi intramuscolari (17). Pertanto l'attività cronica del muscolo scheletrico è in grado di aumentare l'utilizzazione del grasso intramuscolare e di ridurre quindi lo stato di insulino-resistenza conseguente a questa condizione di accumulo di grasso intramuscolare.

Anche la deposizione di grasso intraepatico è in grado di indurre insulino-resistenza (18). In particolare, nei soggetti con steatosi l'efficacia dell'insulina nel sopprimere la produzione epatica di glucosio è risultata inferiore rispetto ai soggetti non steatosici. La steatosi epatica è quindi indicatore di insulino-resistenza.

Infine, la massa adiposa di per sé è in grado di influenzare il metabolismo del glucosio e quindi anche la condizione di insulino-sensibilità dell'individuo. Studi sull'adulto hanno evidenziato che il tessuto adiposo è in grado di contribuire al mantenimento di una tolleranza glucidica grazie all'uptake di glucosio a livello della cellula adiposa (19). Infatti, nonostante l'uptake per unità di tessuto adiposo sia inferiore nell'obeso rispetto al non obeso, la sua maggiore massa lipidica in termini assoluti è in grado di compensare questa inefficienza favorendo il mantenimento di una captazione di glucosio espressa in mmol/minuto simile al non obeso. D'altra parte il tessuto adiposo svolge non solamente il ruolo di deposito di trigliceridi, ma al contrario è un vero e proprio organo endocrino. Infatti, numerose sono le proteine e gli ormoni prodotti dal tessuto adiposo e che hanno una funzione in parte nota e in parte ancora sconosciuta in vari aspetti della regolazione omeostatica dell'organismo.

Capacità proliferativa e differenziativa del tessuto adiposo e insulino-resistenza

Del tutto recentemente una seconda caratteristica propria del tessuto adiposo è stata indicata quale fattore critico per lo sviluppo delle complicanze metaboliche dell'obesità: la capacità proliferativa e differenziativa della cellula adiposa (20). I fenomeni che conducono alla proliferazione e alla differenziazione del precursore mesenchimale pre-adipocita fino ad adipocita maturo comportano infatti il realizzarsi di due situazioni.

a) In caso di alta capacità proliferativa e differenziativa il precursore mesenchimale darà origine ad adipociti maturi di dimensioni più contenute e più numerosi. In questo caso avremo una minore infiltrazione lipidica del muscolo, del fegato e del pancreas che si associa al mantenimento di un buon uptake di glucosio nel muscolo, a una buona capacità soppressiva della produzione epatica di glucosio mediata dall'insulina, a una buona secrezione insulinica dopo stimolo e a una scarsa suscettibilità al diabete di tipo 2 e alla sindrome metabolica.

b) Una bassa capacità proliferativa e differenziativa del precursore mesenchimale dell'adipocita, quindi

delle tappe di sviluppo della maturazione adipocitaria, fa sì che si origini un'obesità ipertrofica, cioè caratterizzata da cellule adipose di grande volume e meno numerose. L'obesità ipertrofica comporta un'elevata infiltrazione epatica, muscolare e pancreatica accompagnata da un ridotto uptake di glucosio nel muscolo, una minor soppressione insulino-mediata della produzione di glucosio epatico, una minor insulino-sensibilità, una maggior suscettibilità al diabete e alla sindrome metabolica.

Insulino-resistenza e sviluppo dell'adiposità

Ma l'insulino-resistenza è un fattore favorente l'incremento dell'adiposità o al contrario è un fattore che si oppone all'incremento dell'adiposità? Dati nell'adulto evidenziano che i livelli di insulinemia nella fase acuta successiva a un carico di glucosio sono in grado di predire l'aumento di peso (21). In particolare i soggetti che presentano un'elevata sensibilità all'insulina e soprattutto un'elevata secrezione di insulina nella fase acuta post-carico presentano un aumentato rischio di incremento ponderale rispetto ai soggetti che sono insulino-sensibili ma che non presentano un'elevata risposta secretoria insulinica dopo carico di glucosio e ancor più dei soggetti che sono insulino-resistenti, indipendentemente dalle caratteristiche di risposta secretoria insulinica acuta dopo carico con glucosio. Pertanto un'elevata sensibilità all'insulina e una risposta insulinica elevata sembrano essere fattori di rischio di obesità nei soggetti adulti.

Una prova indiretta a conferma di questo dato viene dagli studi sugli Indiani Pima in cui è stato dimostrato che soggetti con elevata insulino-sensibilità misurata col clamp euglicemico iperinsulinemico erano i soggetti a maggior rischio di incremento ponderale nel tempo (22). Studi condotti sui bambini che hanno esplorato la relazione tra insulino-resistenza e adiposità sono scarsi e in parte contraddittori tra loro. È stato infatti evidenziato che nei bambini Pima elevati livelli di insulinemia sono predittori dell'incremento del peso e della plica tricipitale (come indice di adiposità corporea totale) nel tempo a parità di età, sesso e peso corporeo relativo al momento del reclutamento (23). Tuttavia tale relazione scompare quando viene inserito il BMI materno all'interno di questa regressione, cioè l'adiposità materna viene a essere superiore e a eliminare l'influenza dell'iperinsulinemia, o meglio dell'insulino-resistenza di questi bambini, lasciando supporre che altri fattori, per esempio la dieta, possono svolgere un ruolo più importante e

indipendente dall'insulino-resistenza. Inoltre va ricordato che questi bambini Pima erano in condizioni di sovrappeso, ma non di obesità franca al momento del reclutamento.

Un secondo studio condotto sempre negli Stati Uniti, che ha valutato il ruolo dell'insulino-resistenza e il rischio di incremento ponderale, ha evidenziato che esiste un'interazione positiva tra valori insulinemici a digiuno e la durata (anni) del follow-up in un gruppo di bambini caucasici e afro-americani. Anche in questo caso esiste tuttavia un fattore confondente, dato dalla pubertà (24). Infatti, durante il periodo dello studio i bambini sono andati incontro allo sviluppo puberale. D'altra parte il grado di insulino-sensibilità si modifica con il procedere dello sviluppo puberale: si assiste a una riduzione progressiva dallo stadio 1 di Tanner allo stadio 3 con un successivo incremento evidente in entrambi i sessi dallo stadio 3 allo stadio 5 (25). Le femmine (fig. 2) mostrano una riduzione dell'insulino-sensibilità maggiore dei maschi (fig. 3). Le variazioni della massa adiposa che sono presenti in pubertà non spiegano però interamente tale fenomeno.

Un terzo studio condotto in Italia in bambini obesi ha evidenziato che il grado di insulino-resistenza a parità di BMI dei genitori, stadio puberale, età ed eccesso ponderale al momento del reclutamento, è risultato un fattore protettivo nei confronti dell'adiposità valutata negli stessi soggetti in età adulta (26). Questa relazione è stata tuttavia riscontrata nelle sole femmine. Del tutto recentemente uno studio condotto negli Stati Uniti ha confermato questi risultati evidenziando come i soggetti con elevata insulino-resisten-

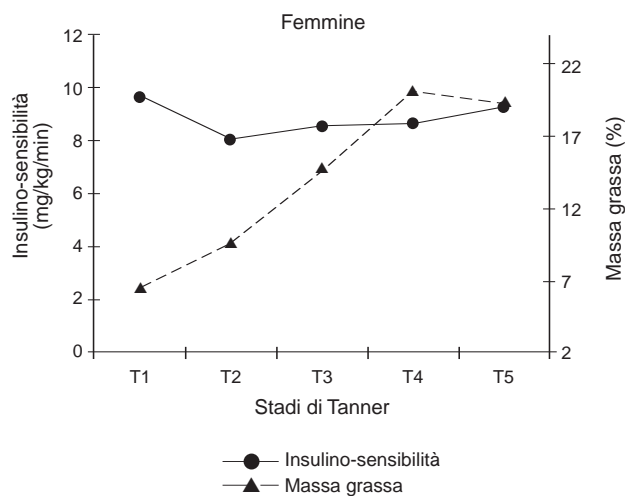


Fig. 2. Relazione tra insulino-resistenza e massa grassa durante lo sviluppo puberale nelle femmine.

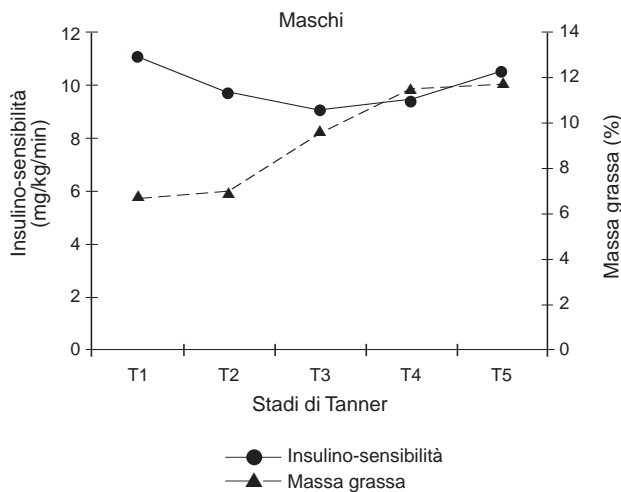


Fig. 3. Relazione tra insulino-resistenza e massa grassa durante lo sviluppo puberale nei maschi.

za di sesso femminile fossero i soggetti che nel corso del follow-up avevano evidenziato il minor incremento ponderale (27). Tale relazione non veniva confermata nei maschi. Una visione d'insieme di questi studi permette di formulare l'ipotesi che un'elevata insulino-sensibilità possa favorire l'incremento di adiposità nei bambini più piccoli non obesi. Successivamente l'incremento della massa adiposa riscontrabile nei soggetti con obesità ormai conclamata si assocerebbe a un'insulino-resistenza che, quanto meno nel sesso femminile, sembra opporsi all'ulteriore incremento dell'adiposità in questi soggetti (fig. 4).

Conclusioni

I dati sino ad ora disponibili consentono di concludere che l'insulino-resistenza risulta associata all'obesità nel bambino e al rischio di comparsa di diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. Esistono dei dati convincenti sul ruolo del grasso intramuscolare ed epatico nella genesi e nel mantenimento dell'insulino-resistenza. La più rilevante conseguenza metabolica dell'accumulo di grasso intramuscolare è la scarsa flessibilità ossidativa del tessuto muscolare del soggetto obeso, con ridotta capacità di ossidazione dei grassi. Il tessuto adiposo è un organo endocrino e come tale svolge un ruolo di primo piano nella genesi dell'insulino-resistenza. Ulteriori progressi della conoscenza del funzionamento dei

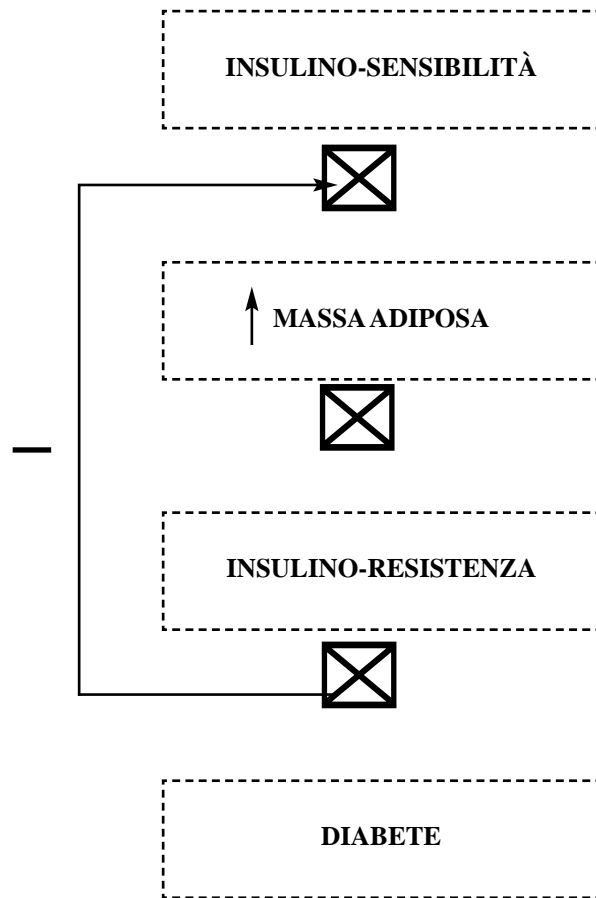


Fig. 4. Relazione tra adiposità, insulino-resistenza e sviluppo di diabete.

fattori di regolazione della differenziazione dell'adipocita offriranno interessanti spunti per la classificazione e il trattamento delle obesità pediatriche. Soprattutto nelle femmine obese l'insulino-resistenza sembra opporsi all'ulteriore aumento dell'adiposità nelle età successive. Al contrario, nei bambini l'insulino-resistenza sembra favorire l'aumento dell'obesità.

Bibliografia

- Guillaume M, Lissau I: Epidemiology. In: Burniat W, Colet T, Lissau I, Poskitt E (Eds): Child and adolescent obesity. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2002, p. 28-49
- Livingstone B: Epidemiology of childhood obesity in Europe. Eur J Pediatr 159 (S1), 14-34, 2000

3. Guo SS, Chumlea WC: Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr* **70**, 145-148, 1999
4. Dietz WH: Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* **101**, 518-525, 1998
5. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz W: Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* **329**, 1008-1012, 1993
6. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley G, Ravussin E, Bennet PH, Bagardus C: Insulin resistance and secretory dysfunction as precursors of non insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**, 1988-1992, 1993
7. Harris MI, Zimmet P: Classification of mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P (Eds): *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley, Chichester, 1992, p. 3-18
8. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P: Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* **128**, 608-615, 1996
9. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamberlane WV: Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* **64**, 12-17, 1996
10. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L: Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* **9**, 179-187, 2001
11. Sinha R, Dufour S, Falk Petersen K, LeBon V, Enoksson S, Ma Y-Z, Savoye M, Rothman DR, Shulman GI, Caprio S: Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents. Relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* **51**, 1022-1027, 2002
12. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* **277**, E1130-E1141, 1999
13. Maffei C, Pinelli L, Schutz Y: Increased fat oxidation in prepubertal children: a metabolic defense against further weight gain? *J Pediatr* **126**, 15-20, 1995
14. Molnar D, Schutz Y: Fat oxidation in nonobese and obese adolescents: effect of body composition and pubertal development. *J Pediatr* **132**, 98-104, 1998
15. Maffei C, Armellini F, Tatò L, Schutz Y: Fat oxidation and adiposity in prepubertal children: exogenous versus endogenous fat utilization. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 654-658, 1999
16. Flatt JP: Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev* **4**, 571-581, 1988
17. Martin WH, Dalsky GP, Hurley BF, Matthews DE, Bier DM, Hagberg JM, Rogers MA, King DS, Holloszy JO: Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. *Am J Physiol* **265**, E708-714, 1993
18. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijärvi A, Halavaara J, Yki-Järvinen H: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3023-3028, 2002
19. Virtanen KA, Lönnroth P, Parkkola R, Peltoniemi P, Asola M, Viljanen T, Tolvanen T, Knuuti J, Rönnemaa T, Huupponen R, Nuutila P: Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3902-3910, 2002
20. Ravussin E, Smith SR: Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, of type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* **967**, 363-378, 2002
21. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH: Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain. A prospective study. *Diabetes* **46**, 1025-1029, 1997
22. Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC, Lillioja S, Bogardus C, Ravussin E: Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* **88**, 168-173, 1991
23. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E: Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes* **46**, 1341-1345, 1997
24. Johnson MS, Figueroa-Colon R, Huang TT-K, Dwyer JH, Goran MI: Longitudinal changes in body fat in African American and Caucasian children: influence of fasting insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3182-3910, 2001
25. Moran A, Jacobs Jr DR, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR: Insulin resistance during puberty. Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* **48**, 2039-2044, 1999
26. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tatò L: Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 71-76, 2002
27. Travers SH, Jeffers BW, Eckel RH: Insulin resistance during puberty and future fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3814-3818, 2002

Corrispondenza a: Dott. Claudio Maffei, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi, Piazza L.A. Scuro 10, 37134 Verona
e-mail: claudio.maffei@univr.it

Pervenuto in Redazione il 23/4/2003 – Accettato per la pubblicazione il 29/10/2003