

Excès pondéral et risque cardiovasculaire

Nouveaux apports dans la pathogenèse et le traitement

Matthias R. Meyer, Christoph A. Meier

Klinik für Innere Medizin, Stadtspital Triemli, Zürich

Quintessence

- L'épidémie mondiale d'obésité, associée à la prévalence accrue de facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète sucré, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, représente un pari considérable sur les plans médical, politique et socioéconomique.
- Le tissu adipeux blanc est un organe endocrine. C'est en particulier l'activité sécrétoire du compartiment viscéral du tissu adipeux, relayée par certains mécanismes endocriniens, qui favorise la progression des lésions athéromateuses.
- On n'a pas encore entièrement compris le rôle du tissu adipeux péri-vasculaire. Mais plusieurs études nouvelles indiquent que son activité paracrine est importante et que les cytokines et les chémokines sécrétées par le tissu adipeux péri-vasculaire pourraient favoriser l'athérogenèse.
- La stratification du risque cardiovasculaire fait partie intégrante du traitement des patients en surpoids. Au vu de ses conséquences physiopathologiques, il faut comprendre l'obésité avant tout comme une pathologie primaire et non comme un problème d'apparence physique.
- Une stratégie de traitement causal doit inclure un programme de perte de poids avec des objectifs réalistes, ainsi qu'une gestion cohérente de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire et des pathologies secondaires éventuelles. Par contre, il n'est pas indiqué de prescrire un traitement primaire médicamenteux pour prévenir les atteintes cardiovasculaires, sauf en présence d'un profil de risque particulier.

des enquêtes suisses sur la santé, la surcharge pondérale affectait environ 2,2 millions de personnes en Suisse en 2002, et il faut s'attendre à ce qu'elle continue à augmenter [9]. Autre fait notable: à cette même date, presque un enfant sur quatre présentait déjà un excès pondéral [10]. Les coûts inhérents à la surcharge pondérale en Suisse ont été évalués à 2,7 milliards de francs par an [9].

Par contre, une étude de prévalence regroupant 45 000 patients de cabinets généralistes allemands a montré que le diagnostic d'«obésité» n'est posé que chez un peu plus de la moitié des patients obèses, et qu'il est encore plus rare qu'un traitement approprié soit initié [11]. Une autre étude a montré qu'il existe une étroite corrélation positive entre l'indice de masse corporelle IMC et la pression systolique, même en cas de traitement anti-hypertenseur approprié [12]. Par ailleurs, les patients ressentent fréquemment les stratégies de traitement proposées comme inutiles [11]; un statut socioéconomique peu élevé, l'isolement social et les comorbidités psychiatriques peuvent encore accroître les difficultés d'intervention chez les personnes atteintes [13]. Cette évolution représente certainement un défi pour les professionnels de la santé; elle requiert de plus l'effort de toute la communauté: autorités publiques, économie, industrie, médias, assurances et grand public [5]. En parallèle aux mesures préventives, il faut s'efforcer de mieux comprendre la pathogenèse des maladies secondaires à l'obésité pour développer éventuellement de meilleurs concepts de traitement.

Epidémie d'obésité et maladies cardiovasculaires secondaires

Malgré tous les efforts thérapeutiques, les maladies cardiovasculaires restent les causes de décès les plus fréquentes sur le plan mondial, aussi bien chez l'homme que chez la femme [1, 2]. A cet égard, l'obésité représente un facteur majeur de risque cardiovasculaire [3], sans distinction d'âge, de sexe et de localisation géographique, et elle prédispose à certaines maladies secondaires comme le diabète sucré, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie [4]. Au cours des dernières décennies, les changements sociaux ont entraîné une augmentation de l'apport calorique et lipidique, une diminution de l'activité physique [5] et, par conséquent, un accroissement planétaire de la prévalence de l'obésité [6]. Selon l'OMS, l'obésité est une épidémie globale et elle figure parmi les pathologies les plus importantes [7]. Certaines projections états-uniennes en ont déduit directement une diminution de l'espérance de vie aux Etats-Unis dans la première moitié de ce siècle [8]. Selon les données

Excès pondéral et athérogenèse

Le tissu adipeux: un organe endocrine

Certaines études conduites sur des souris génétiquement modifiées et sur l'homme ont montré que l'excès comme le défaut de tissu adipeux blanc entraînent des troubles métaboliques extrêmement sévères [14]. Il ne faut cependant pas considérer le tissu adipeux blanc comme un lieu inerte de stockage de l'énergie mais plutôt comme un organe endocrine important [15, 16], dont la masse est en partie régulée génétiquement. A ce jour, on a identifié au sein du génome humain plus de 600 locus associés à un phénotype obèse [17]. Tout particulièrement en cas de prédisposition génétique, un bilan calorique positif entraîne une augmentation de tissu adipeux blanc. En conséquence directe, les adipocytes sécrètent davantage de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines, d'autres protéines et peptides ainsi que d'acides gras libres, qui favorisent entre autres un état inflammatoire chronique par des mécanismes paracrines et



Matthias R. Meyer

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

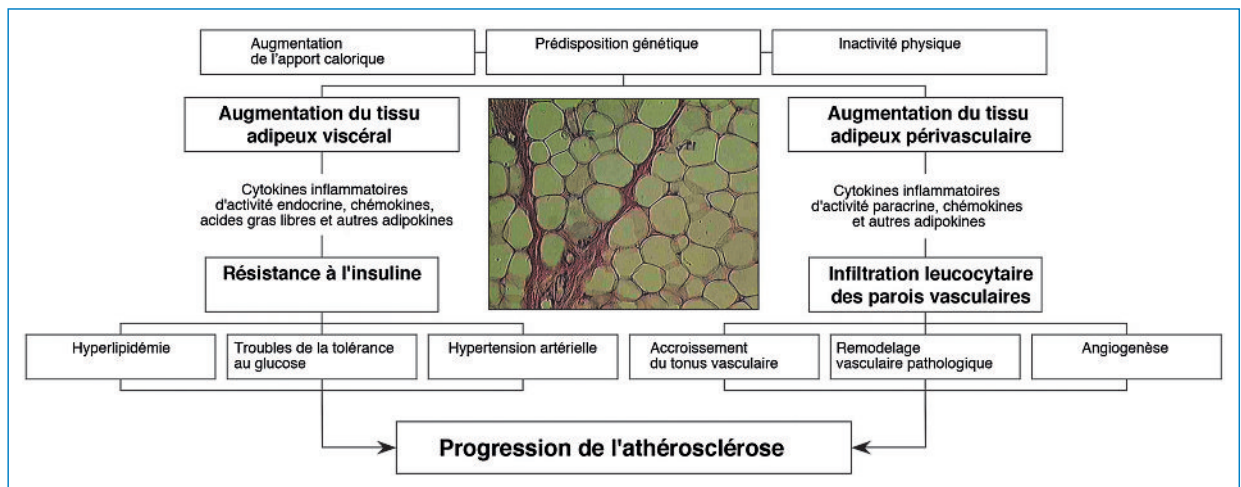


Figure 1
Mécanismes potentiels de la progression de l'athérosclérose associée à l'obésité provoquée par l'activité endocrine et paracrine des tissus adipeux viscéraux et périvasculaires.

endocrines, et qui participent à la régulation de la sensibilité à l'insuline et de l'appétit, ainsi qu'à l'angiogenèse locale [15, 16]. Ainsi les personnes en surpoids présentent-elles par exemple des niveaux sériques plus élevés de cytokines pro-inflammatoires circulantes comme l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1Ra), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6) [15, 18]. L'hypothèse a donc été formulée que les cytokines inhibent la transduction du signal insuline dans le foie et la musculature squelettique [19], entraînant la réduction de l'absorption de glucose et l'activation de la néo-glucogénèse hépatique (résistance périphérique à l'insuline) [19, 20]. On suppose que des mécanismes similaires sont responsables de la formation accrue de radicaux d'oxygène réactifs susceptibles d'induire une dysfonction endothéliale chez les sujets obèses [20]. En outre, la résistance hépatique à l'insuline entraîne une diminution de l'absorption d'acides gras libres, ainsi qu'une augmentation de la lipolyse dans les adipocytes qui est caractéristique de la dyslipidémie chez les sujets obèses [20]. D'ailleurs, certains indices montrent que les modifications du système aldostérone-rénine-angiotensine et du système endothéline, ainsi que l'activation du système nerveux sympathique exercent une influence sur

la réactivité vasculaire dans le sens d'une augmentation de la vasoconstriction [21]. Globalement, les effets métaboliques associés à l'obésité comme la résistance à l'insuline, le diabète sucré, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle, sont susceptibles de favoriser l'athérogenèse [20] (fig. 1). Et effectivement, on a pu démontrer au niveau histologique, chez des hommes jeunes, qu'il existe une corrélation positive entre l'IMC et l'expression de lésions athérosclérotiques dans les artères coronaires [22].

Graisse viscérale et risque métabolique


Bien que le tissu adipeux sous-cutané sécrète également des cytokines et des chémokines [23], son importance pour le risque cardiovasculaire est bien moindre que celle du tissu adipeux viscéral [24]. Par exemple, les femmes dont l'obésité est caractérisée avant tout par une accumulation adipeuse sous-cutanée ne présentent guère de changements du profil lipidique et du métabolisme du glucose par rapport à des sujets de contrôle sans excès pondéral, alors que ces facteurs suscitent des modifications pathologiques chez les sujets dont le surpoids correspond à une accumulation de tissu adipeux viscéral [25]. Quant à l'adipectomie abdominale, elle n'est pas en mesure d'agir sur la tension artérielle ni de rééquilibrer le métabolisme du glucose ou du cholestérol [26]. Le périmètre abdominal représente le paramètre clinique du risque cardiovasculaire le plus facile à mesurer [27]; de plus, il permet d'évaluer le risque de mortalité indépendamment de l'IMC [28] (fig. 2). Il faut toutefois préciser que cette méthode simple ne fait pas vraiment de distinction entre les graisses abdominales sous-cutanée et viscérale. Le recours aux méthodes d'imagerie (tomographie quantitative assistée par ordinateur) n'est pas proportionné à un usage clinique. Toutefois, il existe une corrélation, applicable en pratique, entre la quantité de graisse épicaudique mesurée par échocardiographie et la quantité de tissu adipeux viscéral, et l'on a donc proposé d'utiliser cet examen pour obtenir un marqueur supplémentaire du risque cardiovasculaire [29]. Constat à relever: le tissu adipeux épicaudique humain sécrète lui aussi différentes cytokines [30].

Catégorie d'IMC selon la classification de l'OMS			
	Poids normal (IMC 18,5–24,9 kg/m ²)	Surpoids (IMC 25,0–29,9 kg/m ²)	Obésité de classe I (IMC 30,0–34,9 kg/m ²)
Périmètre abdominal			
Hommes: <102 cm Femmes: <88 cm	Risque faible	Risque accru	Risque élevé
Hommes: ≥102 cm Femmes: ≥88 cm	Risque accru	Risque élevé	Risque très élevé

Figure 2
Evaluation individuelle du risque de morbidité associé à la surcharge pondérale à partir de l'IMC et du périmètre abdominal.



Inflammation et athérosclérose: quel est le rôle du tissu adipeux périvasculaire?

Contrairement au tissu adipeux viscéral, le tissu adipeux périvasculaire n'a fait l'objet d'études concernant son rôle physiopathologique que très récemment. Malgré la proximité anatomique de ce dernier avec la paroi vasculaire, on a considéré jusqu'ici qu'il assurait avant tout une fonction d'appui structurel. On observe toutefois que chez le rat, un régime hypercalorique riche en graisses entraîne une augmentation significative du tissu adipeux périvasculaire de l'aorte, tout particulièrement dans les zones de prédilection aux modifications vasculaires athérosclérotiques [23]. L'athérosclérose primaire étant avant tout considérée comme une maladie chronique inflammatoire [31], on peut supposer que les médiateurs de l'inflammation sécrétés par le tissu adipeux périvasculaire ont un rôle à jouer dans l'athérogenèse [15, 32]. Cette dernière est caractérisée par la migration de macrophages et de lymphocytes T dans la paroi vasculaire, processus au sein duquel les chémokines exercent une fonction importante [33]. En effet, les chémokines, telles que la protéine chimioattractante monocyttaire (MCP-1) et l'IL-8, sont produites dans le tissu adipeux périvasculaire humain, dont les propriétés chimiotactiques pour leucocytes ont été confirmées par des tests *in vitro* [23]. A ce constat s'ajoute depuis peu la découverte que, chez la souris, un régime riche en graisses entraîne une augmentation de la production de gènes pro-inflammatoires dans les adipocytes périvasculaires [34]. Les cytokines comme le TNF- α et l'IL-6, sécrétées par les adipocytes et les macrophages suite à cette réaction inflammatoire chronique, semblent également exercer un effet important sur le tonus vasculaire [35]. Ainsi l'adiponectine produite par les adipocytes périvas-

culaires provoque-t-elle au sein des petites artères d'un sujet en bonne santé un effet anticonstrictif en fonction du monoxyde d'azote [36]. Cet effet protecteur fait défaut chez les patients obèses, et l'on suppose que ce dysfonctionnement est dû principalement à la libération de cytokines pro-inflammatoires et à la réduction de la production d'adiponectine qui en découle [36]. Cela permet éventuellement d'expliquer pourquoi les patients obèses présentent une diminution de la vasodilatation dépendante du flux sanguin dans l'artère brachiale [37]. Curieusement, on a également pu montrer récemment qu'une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, associée à une diminution de la production d'adiponectine dans le tissu adipeux périvasculaire de la souris en excès pondéral, favorise un remodelage vasculaire pathologique suite à une lésion endovasculaire [38]. Dans l'ensemble, il vaudrait mieux considérer le tissu adipeux périvasculaire comme un organe à sécrétion paracrine; chez les sujets obèses, l'augmentation de ce tissu entraîne un processus inflammatoire localisé dans la paroi vasculaire, qui pourrait induire à son tour une progression des lésions athérosclérotiques (fig. 1 ) en utilisant d'autres mécanismes que ceux du tissu adipeux viscéral.

Concepts thérapeutiques de l'athérosclérose chez les patients en surcharge pondérale

Stratification des risques cardiovasculaires

L'activité métabolique du tissu adipeux exige que la saisie des facteurs de risque cardiovasculaire fasse partie intégrante du traitement des patients obèses [39, 40]. L'anamnèse devrait inclure également le déroulement pondéral antérieur et les essais thérapeutiques réalisés à cet effet, ainsi que l'activité physique, les habitudes alimentaires, le statut tabagique et les facteurs de pression psychosociale éventuels. La détermination de l'IMC, le périmètre abdominal, le statut cardiopulmonaire et les examens de laboratoire complémentaires (fig. 3 ) permettent d'établir une stratification des risques cardiaques. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire déjà connue, d'un diabète de type 2, d'un diabète de type 1 avec micro-albuminurie, ou présentant un facteur de risque cardiovasculaire isolé très élevé sont déjà porteurs d'un risque cardiovasculaire accru qui les qualifie pour une thérapie appropriée [40]. Chez les autres patients, les recommandations de traitement dépendent des risques de morbidité et de mortalité cardiovasculaires que l'on pourra évaluer par exemple à l'aide de l'échelle SCORE de la *European Society of Cardiology* [40], respectivement au moyen du calcul automatique de risque cardiovasculaire AGLA de la Société Suisse de Cardiologie (www.agla.ch). Il faut noter que ce risque est probablement sous-évalué chez les patients avec une obésité tronculaire prononcée. En outre, il faut saisir et traiter les autres maladies associées à l'obésité, en particulier les complications respiratoires entraînant des conséquences hémodynamiques importantes telles que le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (tab. 1 )

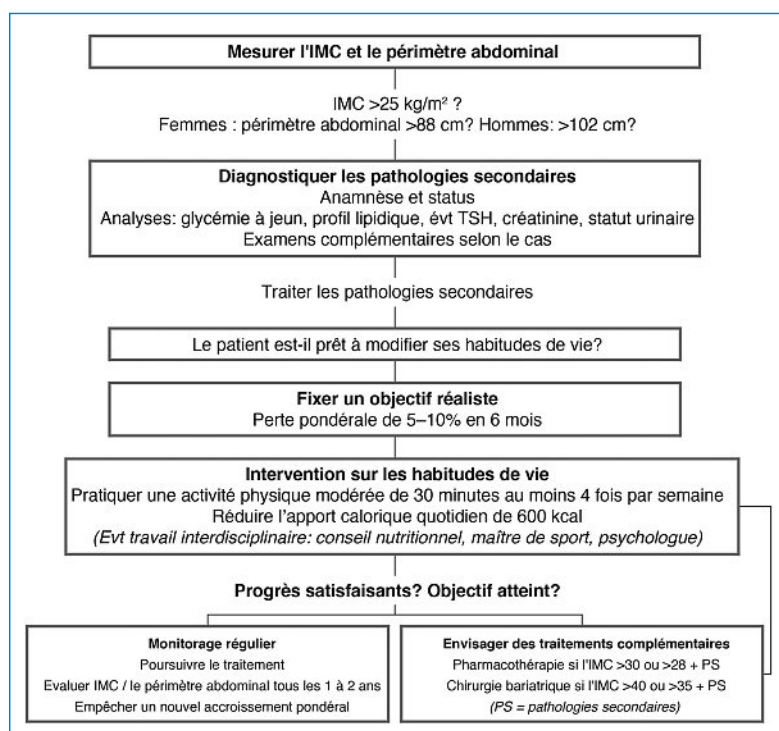


Figure 3
Algorithme destiné à l'évaluation et au traitement par étapes de patients en surcharge pondérale et de patients obèses (d'après [42], simplifié).

Tableau 1. Les pathologies secondaires importantes de l'obésité.

Complications métaboliques	Résistance à l'insuline
	Diabète sucré
	Dyslipidémie
Maladies cardiovasculaires	Hypertension artérielle
	Maladie coronarienne
	Insuffisance cardiaque
	Fibrillation auriculaire
	Accident vasculaire cérébral
	Thromboembolie veineuse
Maladies respiratoires	Syndrome obstructif de l'apnée du sommeil
	Syndrome obésité-hypoventilation
Maladies cancéreuses (un choix)	Carcinome du côlon et du rectum
	Carcinome du pancréas
	Carcinome de l'endomètre
	Carcinome de la prostate
Maladies de l'appareil locomoteur	Arthrose
Maladies gastro-intestinales	Lithiase biliaire
	Stéatose hépatique
	Reflux gastro-œsophagien
Maladies gynécologiques	Anomalies du cycle menstruel
	Stérilité
Conséquences psychologiques et sociales	Dépression
	Stigmatisation, diminution de l'estime de soi

Fitness contre fatness: la réduction pondérale comme objectif de traitement causal

En regard des processus physiopathologiques suscités par les effets endocrines et paracrines chez les patients en surcharge pondérale, la réduction de poids forme un objectif de traitement primaire à visée causale. Dans ce sens, des recommandations pour adultes ont été publiées par diverses sociétés de discipline médicale [7, 39–42]. Plus particulièrement, l'explication donnée aux patients sur les conséquences métaboliques de la surcharge pondérale peut les aider à mieux percevoir l'augmentation de tissus adipeux comme une maladie grevée de complications plutôt que comme un problème esthétique, et les motiver pour le traitement [43]. Dans la communication avec le patient, il est important de souligner qu'un objectif comme la réduction de poids de 5 à 10% est réaliste, qu'elle exerce déjà un effet bénéfique sur le profil de risques cardiovasculaires et qu'il faut la considérer comme un succès [39]. Généralement, on recommande une réduction calorique alimentaire de 600 kcal par jour, qui peut être obtenue par une consommation accrue de fruits et de légumes, de produits de céréales complètes, de poisson et de produits à faible teneur lipidique, par une réduction des repas intermédiaires et de la grandeur des portions, et par la prévention des frénésies alimentaires. En outre, il faut préconiser une activité physique nécessitant un effort modéré, d'une durée d'au moins 30 minutes quatre fois par semaine. Si l'objectif n'est pas atteint avec ces me-

sure, on peut penser à un traitement médicamenteux, ou à la rigueur à une intervention chirurgicale (fig. 3). Généralement, l'évaluation se fait par un spécialiste expérimenté.

Prévention primaire cardiovasculaire – la «poly-pilule» a-t-elle sa place?

Malgré tous les efforts fournis jusqu'ici pour informer les patients, et malgré l'identification des facteurs de risque cardiovasculaire et le recours à des médicaments efficaces, il est paradoxal de constater que la prévalence des pathologies cardiovasculaires a continué à croître [2] et que le nombre d'êtres humains en surpoids est en augmentation sur tous les continents [6]. Dans le contexte de la prévalence croissante des facteurs de risque cardiovasculaire, Wald et Law avaient développé en 2002 le concept thérapeutique de la «poly-pilule», composée d'une statine, de trois antihypertenseurs de différentes classes de substances, d'acide folique et d'acide acétylsalicylique. Ils avaient postulé qu'un traitement général de tous les patients à risque cardiovasculaire accru (tels que les personnes de plus de 55 ans ou les personnes obèses), sans détermination des facteurs de risque isolés, réduirait de 80% leur morbidité cardiovasculaire [44]. Il s'agit en fait d'un changement de paradigme visant à s'écarter de l'approche thérapeutique individuelle et à propager une intervention standardisée. Cette stratégie présente l'avantage de l'augmentation de la compliance, de la simplification du traitement médicamenteux et de la réduction des frais de traitement [45]. En prenant en considération que c'est dans les pays en voie de développement et les pays émergents qu'ont lieu la grande majorité des événements cardiovasculaires [1], cette approche prend une grande importance, car elle met à disposition un traitement médicamenteux optimisé [45]. Une étude de phase II randomisée en double aveugle, menée auprès de 2000 individus à risque cardiovasculaire – mais sans maladie cardiovasculaire évidente – publiée récemment et appelée TIPS (*The Indian Polycap Study*), a confirmé que la «poly-pilule» était efficace et sans effets indésirables notables. Toutefois, la tension artérielle et le taux de cholestérol se sont améliorés dans une moindre mesure que les valeurs admises par Wald et Law [46].

De nombreuses propositions de composition ont été soumises pour la «poly-pilule» [47]: il faut cependant tenir compte du fait que le dosage standardisé des différents principes actifs ne correspond pas forcément au dosage nécessaire. D'autre part, le nombre croissant de substances actives, ayant chacune ses propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques, provoque des problèmes de formulation galénique, comme on peut le constater lors des réactions d'incompatibilité entre l'acide acétylsalicylique et le ramipril [47]. On peut également partir du principe qu'une augmentation du nombre de substances actives prescrites va de pair avec un risque croissant d'effets secondaires [47]. Au vu des difficultés de titrage et de l'étendue du spectre des indications possibles, ces facteurs parlent tout au moins en faveur d'une réduction du nombre de substances actives. Il est probable qu'une «poly-pilule» de ce type – contenant par exemple de l'acide acétylsalicylique, une statine

et un inhibiteur de l'ACE, et présente sur le marché en trois dosages différents [45] – simplifierait la prévention cardiovasculaire secondaire et compléterait judicieusement l'offre des préparations combinées d'antihypertenseurs.

Par contre, au cours de l'étude TIPS, de nombreux patients ne présentant pas d'indication spécifique pour certaines substances actives isolées ont subi une prévention primaire discutable [46]. Dans la règle, il faudrait que la réduction absolue de risque cardiovasculaire soit d'une importance décisive aussi bien dans la pesée particulière des intérêts

de la «poly-pilule» que dans la pose générale d'une indication de prévention primaire cardiovasculaire par voie médicamenteuse. Ré-

cemment par exemple, une méta-analyse a étudié le bienfait préventif des statines pour réduire de 12% le risque relatif de mortalité observé chez des patients avec facteurs de risque cardiovasculaire établis. Tenir compte du risque absolu exigerait cependant que 170 individus suivent un traitement d'une durée de quatre ans pour éviter un décès [48]. Une autre méta-analyse postule qu'en se basant sur des données de réduction des risques relatifs, les patients avec risque cardiovasculaire accru – mais sans maladie cardiovasculaire connue – devraient recevoir un traitement anti-hypertenseur sans prendre en compte leurs valeurs de tension artérielle [49], même si leur risque absolu de morbidité est bien plus faible que celui des patients dont la pathologie cardiovasculaire est déjà connue.

Dans l'ensemble, la signification et l'acceptation d'une stratégie thérapeutique médicamenteuse de prévention primaire par «poly-pilule» sont discutables, d'autant plus qu'il s'agit d'un traitement à vie. Il est donc prioritaire de guider les patients en surpoids vers une approche

thérapeutique non pharmaceutique à visée causale, et de considérer le traitement médicamenteux uniquement comme une intervention ciblée, basée sur la stratification des risques cardiovasculaires. Cette voie de traitement est par contre plus exigeante et moins facile à mettre en œuvre. La population considérant désormais la surcharge pondérale comme un risque sérieux pour la santé, du moins chez les enfants et les adolescents, les interventions de prévention primaire du surpoids rencontrent généralement son soutien. Nous pouvons donc malgré tout afficher un certain optimisme [50].

Correspondance:

Prof. Christoph A. Meier
 Departement Innere Medizin und Spezialdisziplinen
 Stadtpital Triemli
 Birmensdorferstrasse 497
 CH-8063 Zürich
christoph.meier@triemli.zuerich.ch

Références recommandées

- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1–253.
- Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res.* 2007;75(4):690–701.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. 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.
- Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51–209S.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28:2375–414.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko – neues zu Pathogenese und Therapie /

Excès pondéral et risque cardiovasculaire – nouveaux apports dans la pathogenèse et le traitement

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746–53.
- 2 Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1225–8.
- 3 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52.
- 4 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289(1):76–9.
- 5 French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:309–35.
- 6 James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008;263(4):336–52.
- 7 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1–253.
- 8 Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138–45.
- 9 Schmid A, Schneider H, Golay A, Keller U. Economic burden of obesity and its comorbidities in Switzerland. *Soz Praventivmed*. 2005;50(2):87–94.
- 10 Zimmermann MB, Gubeli C, Puntener C, Molinari L. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-y-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):838–43.
- 11 Bramlage P, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W, Krause P, Lehnert H, et al. Recognition and management of overweight and obesity in primary care in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1299–308.
- 12 Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904–10.
- 13 Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States – gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev*. 2007;29:6–28.
- 14 Wang ND, Finegold MJ, Bradley A, Ou CN, Abdelsayed SV, Wilde MD, et al. Impaired energy homeostasis in C/EBP alpha knockout mice. *Science*. 1995;269(5227):1108–12.
- 15 Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2007;75(4):690–701.
- 16 Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(11):2276–83.
- 17 Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005;13(3):381–490.
- 18 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppock SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972–8.
- 19 de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582(1):97–105.
- 20 Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875–80.
- 21 Damjanovic M, Barton M. Fat intake and cardiovascular response. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(1):25–31.
- 22 McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105(23):2712–8.
- 23 Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2594–9.
- 24 Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(2):183–90.
- 25 Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990;10(4):497–511.
- 26 Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, Patterson BW, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2549–57.
- 27 Schunkert H, Moebus S, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Hauner H, et al. The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS). *Clin Res Cardiol*. 2008;97(11):827–35.
- 28 Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105–20.
- 29 Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163–8.
- 30 Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108(20):2460–6.
- 31 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–95.

- 32 Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):547–66.
- 33 Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):1997–2008.
- 34 Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104(4):541–9.
- 35 Wimalasundera R, Fexby S, Regan L, Thom SA, Hughes AD. Effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 1beta on endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric resistance arteries in vitro. *Br J Pharmacol.* 2003;138(7):1285–94.
- 36 Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation.* 2009;119(12):1661–70.
- 37 Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, Vasani RS, Keyes MJ, Widlansky ME, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(1):82–8.
- 38 Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y, et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res.* 2009: published online.
- 39 Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. 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(6):898–918.
- 40 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375–414.
- 41 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6 Suppl 2):51S–209S.
- 42 Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ.* 2007;176(8):S1–13.
- 43 Bays HE. "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S26–37.
- 44 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326(7404):1419.
- 45 Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(2):101–10.
- 46 Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9672):1341–51.
- 47 Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6(2):112–9.
- 48 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338):b2376.
- 49 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338):b1665.
- 50 Evans WD, Finkelstein EA, Kamerow DB, Renaud JM. Public perceptions of childhood obesity. *Am J Prev Med.* 2005;28(1):26–32.