

SUJETS «MÉTABOLIQUEMENT OBÈSES» SANS EXCÈS DE POIDS : un phénotype interpellant

E. BECK (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'obésité, notamment abdominale, est le facteur de risque principal du syndrome métabolique. Cependant, il existe manifestement des personnes non obèses qui sont métaboliquement anormales et, donc, vraisemblablement exposées à un risque accru de complications cardio-vasculaires. Hélas, elles passent souvent entre les mailles du filet du dépistage cardio-vasculaire en raison d'un poids corporel faussement rassurant. Cet article vise à mieux comprendre l'étiopathogénie et la physiopathologie de ce phénotype particulier, à présenter ses conséquences cliniques potentielles et à décrire les grands principes de sa prise en charge thérapeutique.

MOTS-CLÉS : Adiposité viscérale - Diabète de type 2 - Obésité - Syndrome métabolique - Risque cardio-vasculaire

INTRODUCTION

Il est bien démontré actuellement que l'obésité, surtout l'obésité abdominale, et le syndrome métabolique sont étroitement liés et que les deux prédisposent aux maladies cardio-vasculaires (1, 2). Les valeurs normales de l'indice de masse corporelle (IMC : poids/taille²) sont situées entre 18,5 et 24,9 kg/m²; on parle d'excès pondéral quand l'IMC est entre 25 et 29,9 kg/m² et d'obésité lorsque celui-ci est égal ou supérieur à 30 kg/m².

Le syndrome métabolique est défini selon les critères du «National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III» (NCEP-ATP III) par au moins 3 des 5 critères suivants: tour de taille > 88 cm chez la femme ou > 102 cm chez l'homme, pression artérielle \geq 130/85 mmHg, glycémie à jeun \geq 100 mg/dl, triglycérides plasmatiques \geq 150 mg/dl et cholestérol HDL < 50 mg/dl chez la femme ou < 40 mg/dl chez l'homme (3, 4). Cette définition a été revue par l'International Diabetes Federation (IDF) qui a imposé, comme pré-requis, un tour de taille accru (mais, avec un seuil revu à la baisse pour la population européenne, soit > 80 cm chez la femme et > 94 cm chez l'homme), auquel doit s'ajouter la présence d'au moins deux des autres facteurs repris dans la définition du NCEP-ATP III (3, 4).

De façon intéressante, il existe un sous-groupe d'individus avec un poids normal, mais présentant des caractéristiques métaboliques

METABOLICALLY OBESE NORMAL WEIGHT INDIVIDUALS : AN INTRIGUING PHENOTYPE

SUMMARY : Obesity, especially abdominal obesity, is the main risk factor of metabolic syndrome. However, there are obviously non obese individuals who are metabolically abnormal and therefore exposed to an increased risk of cardiovascular complications. Unfortunately, those persons fail to be detected because of a falsely reassuring body weight. The present paper aims at better understanding the etiopathogenesis and pathophysiology of this particular phenotype, at evaluating its potential clinical consequences and at describing the main principles of its therapeutic management.

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Metabolically Obese Normal Weight - Metabolic syndrome - Obesity - Type 2 diabetes - Visceral adipose tissue

associées habituellement à l'obésité : dans la littérature anglo-saxonne, ces sujets sont appelés «MONW» («Metabolically Obese Normal Weight») (5). L'existence de ce groupe de sujets métaboliquement obèses, mais de poids normal ou à peine augmenté, a été proposée pour la première fois au début des années 80 par Ruderman et al (6, 7) et remise en exergue par le même groupe en 1998 (8). Ces sujets avec un phénotype MONW présenteraient, au moins en partie, les mêmes facteurs de risque pour le développement de l'athérosclérose que les personnes obèses. Dès lors, l'hypothèse a été émise qu'ils pourraient aussi être à risque de développer des maladies cardio-vasculaires ou d'autres pathologies habituellement associées à l'obésité comme le diabète de type 2 (9). Cependant, ces sujets MONW pourraient échapper à la détection et ne pas bénéficier de programmes adéquats de prévention et de traitement à cause d'un poids corporel, normal ou à peine augmenté, faussement rassurant (5).

PRÉVALENCE

La prévalence du syndrome MONW est difficile à estimer pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ce sont des individus qui, par définition, ne sont pas souvent détectés, ni bien étudiés. Ensuite, les résultats peuvent varier d'une étude à l'autre selon l'IMC considéré (même dans un intervalle dit normal), l'âge ou le sexe. L'ethnie joue un rôle particulier et il n'est pas étonnant que nombre d'études à propos du MONW concernent la population asiatique, connue pour être exposée à un risque métabolique accru dès qu'il existe une légère surcharge pondérale (3,

(1) Etudiant 4^{ème} Master en Médecine

(2) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

4). Enfin, les critères pour définir l'«anormalité métabolique» ne sont pas homogènes dans tous les travaux publiés. Schématiquement, les auteurs s'intéressent soit à la sensibilité à l'insuline (10), soit aux anomalies phénotypiques du syndrome métabolique (3, 4). Dès lors, il est difficile d'avoir une opinion précise sur la prévalence du syndrome MONW, même si quelques données indirectes peuvent être trouvées dans certaines études européennes ou américaines.

Dans l'étude multicentrique européenne EGIR, le poids corporel joue un rôle majeur sur l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire (11). Néanmoins, 10% des sujets avec un IMC < 25 kg/m² et 20% des sujets avec un IMC entre 25 et 30 kg/m² ont une insulinorésistance démontrée lors d'un «clamp» euglycémique hyperinsulinémique, technique de référence pour la mesure de la sensibilité à l'insuline (10). Dans l'étude épidémiologique DECODE, réalisée dans 9 pays européens chez plus de 15.000 personnes, 41% de la population ne présentaient pas d'obésité abdominale (IMC < 25 kg/m²), parmi lesquels 4,0% cumulaient néanmoins au moins trois facteurs de risque du syndrome métabolique et 11,0% deux de ces facteurs (12).

Dans une étude américaine, il est intéressant de noter que, dans le tertile des individus les plus insulino-résistants, 16% ont un IMC normal, ce qui démontre bien qu'une insulinorésistance sévère peut être observée chez des individus de poids normal (13). Le même groupe a rapporté récemment que parmi les sujets avec un IMC < 25 kg/m² (18% de leur effectif), 13% avaient une glycémie à jeun légèrement augmentée, 21% une élévation de la pression artérielle, 14% une hypertriglycéridémie et 28% un taux abaissé de cholestérol HDL (14). Dans la grande enquête épidémiologique NHANES III 1988-1994, la prévalence du syndrome métabolique défini selon le NCEP-ATP III, était relativement basse chez des sujets avec un IMC normal (4,6% chez les hommes et 6,2% chez les femmes), par comparaison avec celle observée dans une population avec un excès pondéral et *a fortiori* obèse (15). Dans une analyse récente de l'enquête NHANES 1999-2004, la prévalence du syndrome métabolique passe à 8,6% chez les sujets de plus de 20 ans avec un IMC < 25 kg/m² (16), soit presque un doublement de la prévalence par rapport à l'enquête précédente NHANES III réalisée une dizaine d'années plus tôt (15). De plus, la prévalence de sujets dits métaboliquement anormaux, en prenant une définition moins stricte (au moins deux parmi une série de facteurs de risque métabolique) que celle du NCEP-ATP III, atteint la valeur impressionnante

de 23,5% (inversement, 31,7% des sujets obèses sont étiquetés «métaboliquement normaux»). Les covariables indépendantes en relation avec les anomalies métaboliques sont l'augmentation en âge, le faible niveau d'activité physique et un tour de taille plus élevé.

Dans une vaste enquête française («SYMFO-NIE»), comportant 66.202 hommes et 35.495 femmes ayant bénéficié d'un examen dans les centres de prévention en France, la prévalence du syndrome métabolique, toujours défini selon le NCEP-ATP III, est loin d'être négligeable chez les sujets non obèses puisqu'elle atteint 6,4% chez les hommes et 3,2% chez les femmes (17).

Les données belges sont très fragmentaires. Dans une étude réalisée en Flandre orientale sur un échantillon aléatoire de plus de 2.500 sujets apparemment sains, âgés de 35 à 55 ans et avec un IMC moyen de 25,7 kg/m², la prévalence globale de syndrome métabolique atteignait 9,4% avec la définition du NCEP-ATP III et 16,4% avec celle de l'IDF (18). Un peu plus de la moitié des sujets avaient une circonférence de la taille en dessous des seuils définis par l'IDF. Malheureusement, la publication disponible ne détaille pas la fréquence d'anomalies métaboliques dans le sous-groupe sans excès de poids ou sans augmentation du tour de taille (18).

CARACTÉRISTIQUES

La définition la plus commune du MONW est la présence d'un syndrome métabolique avec une masse corporelle normale (IMC < 25 kg/m²) ou à peine augmentée (IMC < 27 kg/m²) (5). Les personnes à risque peuvent être dépistées, dans une première approche, par des mesures simples, mais le syndrome MONW devra être confirmé secondairement par des analyses plus sophistiquées.

CARACTÉRISTIQUES PRÉDICTIVES

Paramètres anthropométriques

Bien que, par définition, les sujets MONW aient un IMC normal ou à peine augmenté, ils présentent souvent une certaine adiposité abdominale (qui augmente d'ailleurs avec l'âge) (8, 9). Le marqueur clinique le plus simple est le tour de taille, qui est augmenté, tant chez les hommes (> 94 ou > 102 cm) que chez les femmes (> 80 ou > 88 cm), selon que l'on considère les critères de l'IDF ou du NCEP-ATP III, respectivement (19). Néanmoins, l'équipe de Reaven, le concepteur même du «syndrome X» (14), conteste encore l'apport

de la mesure de la circonférence de la taille par rapport à la seule mesure de l'IMC dans l'estimation de l'insulinorésistance et des marqueurs du syndrome métabolique.

Par ailleurs, même dans une gamme de poids normal, une prise de poids de seulement quelques kilogrammes pendant la vie adulte pourrait contribuer à la survenue d'une certaine insulinorésistance et d'anomalies métaboliques associées (20). Dès lors, la cinétique du poids corporel dans les années ou mois précédant l'évaluation métabolique est sans doute importante à prendre en compte dans l'interprétation finale, en particulier chez des personnes qui ont un IMC limite supérieur.

Habitudes de vie

Les habitudes de vie concernent essentiellement l'activité physique, l'alimentation et, éventuellement, le tabagisme.

Les sujets MONW ont généralement un comportement de type sédentaire. Le niveau d'activité physique réduit se traduit par une faible consommation maximale d'oxygène (VO₂ max ou capacité aérobie maximale) (7, 21). Au-delà de la problématique de «fatness» relative, ces personnes sont donc également confrontées à un manque de «fitness». Une analyse récente de l'étude européenne EGIR-RISC a montré une excellente corrélation entre la sensibilité à l'insuline (mesurée dans un «clamp») et le niveau global d'activité physique dans les deux sexes (22). Cette relation persiste, quoique de façon plus atténuée, après ajustement pour l'IMC et la circonférence abdominale. Par ailleurs, l'importance d'une activité physique régulière pour diminuer les facteurs de risque cardio-métaboliques est bien connue (23).

Le comportement alimentaire des sujets MONW mériterait d'être mieux évalué (21). Il n'est pas exclu qu'à défaut de différences quantitatives, des différences qualitatives puissent être mises en évidence avec, d'une façon générale, une alimentation moins saine, notamment plus riche en graisses saturées et contenant moins de fibres (24). Un apport régulier et excessif en sucres simples pourrait également contribuer à entretenir un hyperinsulinisme (25).

Le tabagisme est connu pour aggraver l'insulinorésistance (26, 27). Or, il facilite également le maintien d'un poids normal face à un apport calorique accru, en augmentant les dépenses énergétiques. Dès lors, en combinant ces deux mécanismes, un tabagisme important pourrait favoriser le phénotype MONW.

Antécédents familiaux et personnels

Une histoire familiale positive de diabète de type 2 et d'obésité a été décrite plus fréquemment chez les personnes MONW que chez les individus témoins, mais il faut être prudent avant de conclure en raison du nombre limité dans les séries étudiées (7). Il en est de même en ce qui concerne une histoire familiale d'hypertension artérielle et de maladies cardio-vasculaires. Ces observations sont intéressantes puisque ces différentes pathologies sont connues pour avoir une transmission polygénique et être associées à une insulinorésistance.

Les sujets avec une histoire personnelle de petit poids de naissance sont également à risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte ainsi qu'un diabète de type 2 et des complications cardio-vasculaires. L'explication proposée fait appel à la théorie du phénotype d'épargne (28). Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel est le reflet d'un retard de croissance *in utero*, généralement associé à un sous-développement placentaire. Cette situation favorise une adaptation métabolique dans la vie foetale qui persiste dans l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Il en résulte une facilitation du stockage énergétique (expliquant le rebond pondéral dans l'enfance), conduisant à un excès de poids (éventuellement contrôlé par le régime en cas de MONW) et à un syndrome métabolique (28). Le rôle exact de cette problématique pour expliquer le phénotype MONW reste cependant mal connu (8, 9).

CARACTÉRISTIQUES CONFIRMATOIRES

Cliniques

À l'examen clinique, outre les paramètres anthropométriques déjà mentionnés (IMC, circonférence de la taille), l'estimation de la composition corporelle montre que les individus MONW sont plus «gras» que les sujets témoins avec, par exemple, une augmentation des plis adipeux cutanés après ajustement pour l'IMC (21). Inversement, la masse maigre mesurée par absorptiométrie biphotonique, notamment la masse musculaire quantifiée au niveau des jambes, est relativement déficitaire par rapport à la masse grasse (29, 30). Ces mesures ne sont cependant pas habituellement réalisées en routine clinique.

Une autre mesure classique, et elle facilement accessible à l'examen clinique, est la pression artérielle. Celle-ci est généralement plus élevée chez les sujets MONW que chez les sujets témoins (9); rappelons que cette augmentation de

la pression artérielle, fût-elle modérée ($> 130/85$ mm Hg), fait partie des 5 paramètres caractérisant le syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III ou de l'IDF (3, 4).

Biologiques

Le sujet MONW est caractérisé par un déficit de sensibilité à l'insuline. Le marqueur biologique le plus simple est une élévation de l'insulinémie à jeun en regard de la glycémie. Il peut être affiné par le calcul de l'indice HOMA-IR (pour «Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance») ou encore par l'index QUICKI («Quantitative Insulin Sensitivity Check Index») (10). Il a été rapporté, dans une population MONW japonaise, que ce dernier index est significativement abaissé par rapport à celui calculé dans une population témoin (31). Le «gold standard» pour évaluer l'insulinorésistance est la méthode du «clamp euglycémique hyperinsulinémique», technique qui ne peut cependant pas être appliquée en routine clinique (10). L'indice M (masse de glucose utilisée par les muscles durant le «clamp») est significativement abaissé chez les sujets MONW (32).

La légère élévation de la glycémie éventuellement observée à jeun (> 100 mg/dl dans les définitions les plus récentes du syndrome métabolique) (3, 4) peut être confortée par la mise en évidence d'une diminution de la tolérance au glucose, voire même d'un diabète, à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (33).

Les anomalies du profil lipidique sont essentielles pour définir le syndrome métabolique, quelle que soit la définition retenue (3, 4). Plutôt qu'une augmentation de la concentration de cholestérol total, ce sont la diminution du taux de cholestérol HDL et l'élévation des concentrations de triglycérides qui sont les plus fréquemment observées chez les personnes MONW (9, 32). Par ailleurs, celles-ci ont des LDL petites et denses en plus grande proportion ainsi que des concentrations de LDL oxydées plus élevées par comparaison à des sujets témoins (24).

La concentration d'adiponectine est plus basse que les valeurs prédites pour l'IMC et le sexe (24, 34); cette anomalie est corrélée à une certaine insulinorésistance chez les sujets MONW (35, 36). Par ailleurs, il existe une hyperléptinémie relative, sans doute en relation avec une masse grasse accrue aux dépens de la masse maigre (24).

Imagerie médicale

L'objectif est de mettre en évidence, de façon quantitative, le tissu adipeux viscéral, suspecté

mais imparfaitement évalué par la simple mesure de la circonférence abdominale (19). Ce tissu adipeux viscéral peut être quantifié par la réalisation d'un CT-scan (coupe transversale en L4/L5) ou d'une IRM abdominale (37). Ces examens permettent de distinguer la graisse sous-cutanée et la graisse péri-viscérale, mais aussi d'estimer l'éventuelle stéatose hépatique, fréquemment associée à une insulinorésistance (38). La masse grasse viscérale est significativement accrue en présence d'un MONW et corrélée aux anomalies métaboliques, comme l'insulinorésistance et l'hypertriglycéridémie (32).

SCORE COMPOSITE

En 1998, Ruderman et al. (7) ont suggéré un score basé sur 22 caractéristiques pour identifier les sujets MONW. Le syndrome de MONW est retenu lorsque le score global est ≥ 7 . Force est cependant de reconnaître que ce score n'est guère utilisé, que ce soit en routine clinique, ni même lors des études récentes consacrées au MONW (9).

PHYSIOPATHOLOGIE

Un processus physiopathologique, complexe et multifactoriel, permet d'expliquer la situation apparemment paradoxale du MONW (8, 9). En fait, la physiopathologie n'est sans doute pas fondamentalement différente de celle bien connue chez le sujet obèse, sauf qu'elle survient chez des individus avec un poids normal ou une surcharge pondérale relativement limitée. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées dont une hypothèse métabolique et une hypothèse hormonale (Fig. 1) (4). Plus récemment, les rôles de l'inflammation silencieuse et du stress oxydatif ont également été évoqués (24).

HYPOTHÈSE MÉTABOLIQUE

L'hypothèse métabolique est la plus classique. Si l'on admet que les sujets MONW ont une adiposité viscérale excessive (voir ci-dessus) (9), il est bien connu que cette dernière exerce des effets métaboliques délétères, notamment au niveau hépatique (1, 2).

Foie gras

La localisation anatomique particulière du tissu adipeux viscéral entraîne un drainage portal préférentiel. Par ailleurs, cette graisse est plus sensible aux hormones lipolytiques, notamment les catécholamines (présence de récepteurs bêta-3 adrénergiques). Dès lors, le foie est exposé à un afflux massif d'acides gras libres.

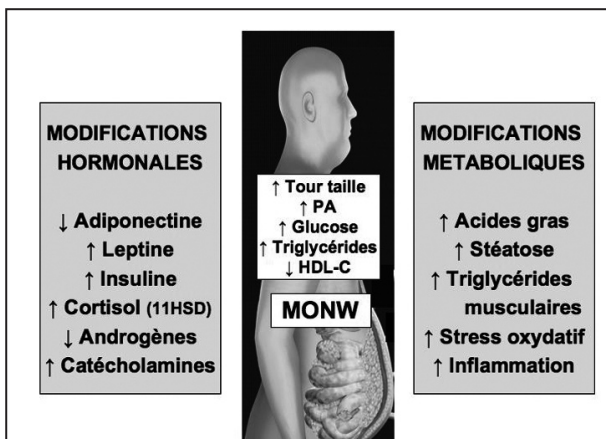


Figure 1. Modifications hormonales et métaboliques susceptibles d'induire un syndrome métabolique en l'absence d'obésité chez le sujet MONW.

Secondairement, une stéatose peut apparaître, objectivée sur les plans biologique (élévation de la TGP ou ALT), radiologique (échographie, scanographie) et histologique (biopsie). Une corrélation forte a été rapportée entre le contenu graisseux hépatique et l'insulinorésistance (38). Il en résulte une production accrue de glucose (notamment via la gluconéogenèse) et de VLDL riches en triglycérides (4).

Muscles

Une autre anomalie métabolique pourrait résulter d'un dépôt ectopique d'acides gras et de triglycérides, notamment dans les muscles squelettiques, contribuant également à l'insulinorésistance périphérique (39). Cette dernière anomalie est aggravée par la sédentarité qui, nous l'avons déjà discuté, caractérise habituellement ces sujets MONW.

Une équipe italienne a montré chez les sujets MONW que la masse maigre musculaire était relativement déficitaire par rapport à la masse grasse et que cette diminution s'accompagnait d'une légère, mais significative, réduction de la dépense énergétique basale (29, 30). Une composante génétique a été évoquée par la même équipe mais, à ce stade, reste hypothétique (40).

HYPOTHÈSE HORMONALE

La perturbation du métabolisme adipocytaire amène à une dysrégulation de la sécrétion de différentes hormones. On observe une hyperleptinémie et une baisse de l'adiponectine, comme déjà signalé (1, 4). Par ailleurs, la clairance hépatique de l'insuline est diminuée lorsque le foie est inondé d'acides gras, ce qui contribue à un certain hyperinsulinisme.

Hormones adipocytaires

L'adiponectine est une hormone sécrétée de façon inversement proportionnelle à la taille de l'adipocyte. Les fonctions de cette hormone comportent, notamment, une augmentation de la sensibilité à l'insuline (41). On comprend, dès lors, comment une adiponectinémie basse pourrait intervenir dans le syndrome métabolique indépendamment du poids. Il a été montré que les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont mieux corrélées à la sensibilité à l'insuline que ne l'est l'IMC (34). Néanmoins, les résultats concernant les taux d'adiponectine chez les sujets MONW sont controversés puisque certains travaux n'ont rapporté aucune différence significative par rapport aux témoins (peut-être en raison d'une puissance d'effectif insuffisante) (9) alors que d'autres études, toutes réalisées dans des populations asiatiques, ont rapporté des taux d'adiponectine significativement abaissés en présence d'un MONW (24, 35, 36).

La leptine est une hormone adipocytaire, sécrétée proportionnellement à l'adiposité. Des taux accrus de leptine ont été rapportés chez des femmes MONW (24) et une certaine leptinorésistance a été évoquée (9). Le rôle exact de cette hormone dans le syndrome MONW n'est cependant pas connu.

Hypercorticisme

L'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes est proportionnelle à la concentration plasmatique de cortisol, sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, mais dépend aussi de l'activité de la 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD type 1); cette enzyme tissulaire convertit la cortisone inactive en cortisol actif (42). L'activité de la 11HSD type 1 dans le tissu adipeux viscéral paraît jouer un rôle majeur, suffisant pour que le foie soit spécifiquement exposé à un taux accru de cortisol (42). Par ailleurs, le foie lui-même possède cette enzyme qui, lorsqu'elle est surexprimée dans des modèles animaux, est associée à une insulinorésistance hépatique et à des perturbations liées au syndrome métabolique et ce, en l'absence d'obésité (43). Ces données suggèrent que cette enzyme pourrait donc jouer un rôle dans les anomalies métaboliques observées chez les sujets MONW (43). Quoi qu'il en soit, la 11HSD type 1 représente une nouvelle cible pharmacologique pour le traitement du syndrome métabolique, en se limitant, dans un premier temps, aux sujets obèses (42). En fonction des résultats obtenus et au vu des résultats chez l'animal (43), il n'est pas exclu que cette straté-

gie soit testée ultérieurement chez des individus MONW.

Androgènes

Les relations entre les hormones sexuelles et la sensibilité à l'insuline sont complexes et varient selon le sexe. Chez l'homme, la diminution de la testostérone plasmatique est associée à une augmentation du tissu adipeux viscéral et à une plus grande prévalence de syndrome métabolique (44). Par contre, chez la femme, c'est un excès relatif en testostérone qui provoque l'accumulation de graisse viscérale et une insulino-résistance, deux processus sous-tendant l'apparition d'un syndrome métabolique (45). Par ailleurs, il est connu que le taux de testostérone diminue chez l'homme et augmente, au moins de façon relative, chez la femme avec l'âge et que l'âge s'accompagne d'une plus grande propension à l'adiposité abdominale et au syndrome métabolique. Il serait, dès lors, intéressant de doser les androgènes chez les personnes MONW, tant dans le sexe féminin que dans le sexe masculin. A notre connaissance, pareilles données ne sont pas disponibles.

Insuline

Les individus MONW ont des valeurs insuliniques basales et après une charge de glucose plus élevées que les sujets témoins (46). Cet hyperinsulinisme résulte à la fois d'une hypersécrétion d'insuline pour compenser l'insulino-résistance et d'une diminution de la clairance hépatique de l'hormone (suite à l'exposition du foie à un afflux d'acides gras), comme observé chez les sujets obèses (11). Le calcul du «disposition index» (insulinosécrétion précoce x insulino-sensibilité) lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse montre une valeur plus basse chez les sujets MONW que chez les contrôles. Ce déficit relatif de l'insulinosécrétion, lorsque cette dernière est ajustée par rapport à l'insulino-sensibilité, peut expliquer le risque accru de développer un diabète de type 2 dans la population MONW (46).

Enfin, l'hyperinsulinisme provoque également une augmentation de l'activité sympatho-adrénergique, dont les conséquences sont une élévation de la pression artérielle et une activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques épiploïques, responsables du turn-over lipidique déjà mentionné. A notre connaissance, il n'y a pas d'études ayant spécifiquement analysé le tonus sympathique dans la population MONW.

STRESS OXYDATIF ET INFLAMMATION SILENCIEUSE

Une équipe japonaise a rapporté un niveau plus élevé de stress oxydatif, comme indiqué par des concentrations nettement accrues de 8-epi-prostaglandine F2 α libre, chez des sujets MONW (47). De façon intéressante, ce paramètre était corrélé avec des taux abaissés d'adiponectine (47), eux-mêmes associés à une insulino-résistance mesurée, par la même équipe, dans un «clamp» hyperinsulinémique (35).

Une équipe coréenne a montré récemment que les femmes MONW avaient un taux accru de LDL oxydées par comparaison à des sujets témoins (24). Dans la même étude, les auteurs rapportent également des concentrations plus élevées de «tumor necrosis factor alpha» (TNF α) et d'interleukine-6 (IL-6) chez ces personnes MONW, plaidant pour l'existence d'une inflammation silencieuse, telle qu'elle a été également décrite en présence d'obésité abdominale (1, 2).

PRONOSTIC

L'obésité entraîne deux grands types de complications : celles d'ordre mécanique, liées essentiellement à la surcharge, et celles d'ordre cardio-métabolique, liées aux modifications métaboliques associées à ce que d'aucuns appellent l'«adiposopathie» (4). L'ensemble de ces comorbidités est à l'origine d'une augmentation de la mortalité chez les sujets obèses (1, 2). Les sujets MONW ne devraient pas être concernés par les complications mécaniques puisque leur IMC est < 27 kg/m². Par contre, ils sont exposés aux complications métaboliques. Ainsi, ils ont un risque plus élevé de diabète de type 2 (7,7% des MONW vs 1,2% des sujets témoins) et de maladies cardiovasculaires (12,8% vs 5,1%) (9). Dans la grande enquête épidémiologique IDEA sur plus de 168.000 personnes, la fréquence de diabète et de maladies cardio-vasculaires augmente progressivement, et très significativement, en fonction du tour de taille, même chez les individus avec un IMC < 25 kg/m² (48). Dans l'étude INTERHEART, analysant le risque d'infarctus du myocarde chez 27.000 individus provenant de 52 pays, le rapport taille/hanches semble être plus discriminant que la circonférence abdominale, et les deux indices sont beaucoup plus performants que l'IMC pour séparer les sujets avec infarctus des sujets témoins (49). De façon intéressante, même dans la gamme d'IMC entre 20 et 25 kg/m², l'odds ratio de présenter un infarctus est multiplié par 2,5 à 3 dans le quintile avec le rapport taille-hanche le plus élevé par rapport au quintile avec le rapport le plus bas.

Le lien entre ces complications et le syndrome MONW est vraisemblablement analogue à celui bien documenté dans la problématique de l'obésité abdominale (1, 2). Ainsi, comme déjà commenté dans la physiopathologie du syndrome, la résistance à l'insuline, liée principalement à la localisation centrale de la graisse, peut contribuer à la pathogenèse des nombreux désordres observés (37).

Même si on ne dispose pas encore d'études épidémiologiques, ni de statistiques de morbi-mortalité spécifiquement dans cette population MONW, il est important de diagnostiquer ce syndrome suffisamment tôt de façon à proposer des stratégies préventives précocement.

PRISE EN CHARGE

D'une façon générale, les mesures hygiéno-diététiques entraînent une amélioration de la tolérance au glucose ainsi qu'une diminution de l'insulinorésistance et la correction des facteurs de risque de maladies coronariennes (4, 50). Elles permettent la prévention du passage de l'intolérance au glucose au diabète de type 2 et la progression de cette maladie (51). Il reste cependant à établir si c'est aussi le cas chez les sujets MONW. *A priori*, il n'y a cependant pas de raison d'en douter si l'on admet que la physiopathologie du syndrome, comme décrit ci-dessus, repose sur un substratum commun à celui décrit pour l'obésité abdominale (9).

On pourrait également faire appel à des approches pharmacologiques. Cependant, les recommandations actuelles ne conseillent pas d'utiliser un agent pharmacologique anti-obésité en plus des mesures hygiéno-diététiques chez les patients avec un IMC < 27 kg/m² (52).

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

La base du traitement repose sur la combinaison d'une pratique régulière d'une activité physique et d'un régime alimentaire de type méditerranéen (53). En effet, ces modifications du style de vie peuvent modifier les caractéristiques phénotypiques associés à un défaut de sensibilité à l'insuline (augmentation de la graisse abdominale et faible niveau d'activité physique) des patients MONW (54). Il est important d'arrêter le tabac qui diminue la sensibilité à l'insuline, aggrave le risque cardio-métabolique et accélère les processus athérotrombotiques (26, 27).

Un régime alimentaire restreint en calories peut contribuer à diminuer la masse grasse viscérale, accrue chez les sujets MONW (32),

comme discuté ci-dessus. De plus, le régime est probablement nécessaire pour prévenir un gain de poids ultérieur, qui pourrait encore augmenter la résistance à l'insuline et accentuer le syndrome métabolique (20). Le régime alimentaire idéal est le «régime méditerranéen» qui privilégie les fruits, les légumes, l'huile d'olive et les viandes blanches.

L'exercice physique est, sans doute, l'aspect le plus important de la thérapie pour les sujets MONW qui, le plus souvent, sont relativement sédentaires (8, 9). Il est conseillé de pratiquer au moins 30 minutes d'exercice d'endurance par jour, au moins 5 fois par semaine (23).

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Le traitement pharmacologique est habituellement considéré comme une aide supplémentaire lorsque le régime et l'activité physique ne suffisent pas (4, 53). Il n'existe, cependant, à ce jour aucune approche pharmacologique qui ait été testée et validée chez les patients MONW. Aucun médicament destiné à faciliter la perte de poids (connu sous le label «médicaments anti-obésité» : orlistat, sibutramine, rimonabant) n'a l'indication officielle chez les personnes avec un IMC < 27 kg/m², faute d'études réalisées dans ce sous-groupe (52). La metformine pourrait représenter une alternative intéressante, mais finalement les résultats de l'étude BIGPRO réalisée en France ont été assez décevants en l'absence d'obésité avérée ou de diabète reconnu (55). Les glitazones pourraient théoriquement être utiles par leur effet de redistribution de la masse grasse (du tissu adipeux viscéral vers la graisse sous-cutanée) et leur effet insulinosensibilisateur (56). Cependant, elles sont relativement onéreuses et exposent à d'autres risques de telle sorte qu'elles ne doivent pas être prescrites en dehors des indications officielles, dont ne fait pas partie le syndrome MONW.

Il est cependant évident que le patient MONW, tout comme le sujet obèse avec syndrome métabolique, devra bénéficier des traitements pharmacologiques qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge des diverses comorbidités, comme le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle, si ces pathologies sont présentes (4, 50).

CONCLUSION

Le clinicien est de plus en plus familiarisé avec le syndrome métabolique dont il a été abondamment question au cours des 10 dernières années. Dans sa définition la plus récente, l'obésité abdominale y joue un rôle essentiel. Il apparaît cepen-

dant que des individus peuvent présenter les mêmes facteurs de risque cardio-métaboliques en l'absence de toute obésité. Ils sont appelés dans la littérature anglo-saxonne MONW. Ces sujets sont cependant caractérisés par une masse grasse relativement accrue par rapport à la masse maigre et par une certaine augmentation du tissu adipeux viscéral. Dès lors, la physiopathologie du syndrome MONW se rapproche de celle décrite pour l'obésité abdominale compliquée d'un syndrome métabolique. Il est important, d'un point de vue de santé publique, de repérer ces sujets MONW qui, généralement, passent au travers du dépistage en raison d'un IMC «normal» alors qu'ils sont exposés aux mêmes facteurs de risque cardio-vasculaires, et sans doute aux mêmes complications, que les sujets obèses avec adiposité abdominale. La prise en charge doit être multifactorielle, en privilégiant les mesures hygiéno-diététiques, mais en n'oubliant pas de traiter spécifiquement les éventuelles comorbidités déjà présentes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE.— Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 2006, **444**, 875-880.
2. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al.— Abdominal obesity and the metabolic syndrome : contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, **28**, 1039-1049.
3. Scheen AJ, Luyckx FH, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore... Le syndrome métabolique par sa nouvelle définition dite de «consensus». *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 48-52.
4. Scheen AJ.— Le syndrome métabolique : physiopathologie et traitement. In : *Athérosclérose Athéromatose* (Eds : Kulbertus H., Van Mieghem W.), Transmed Medical Communications, Lubbeek, Belgium, 2006, 161-190.
5. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB.— Metabolic syndrome in normal-weight Americans : new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*, 2004, **24**, 2222-2228.
6. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P.— The «metabolically-obese» normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*, 1981, **34**, 1617-1621.
7. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S.— Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes*, 1982, **6** (Suppl 1), 151-157.
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S.— The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 1998, **47**, 699-713.
9. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Peronnet F.— Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007, **32**, 4-12.
10. Scheen AJ.— Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie*, 2007, **62**, 311-318.
11. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al.— Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1166-1173.
12. The DECODE Study Group.— Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obesity*, 2008, **32**, 757-762.
13. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, et al.— Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal weight, overweight, and obese individuals. *Metabolism*, 2004, **53**, 495-499.
14. Ryan MC, Fernster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM.— Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2008, **102**, 40-46.
15. Park YW, Zhu S, Palaniappan L et al.— The metabolic syndrome : prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2003, **163**, 427-436.
16. Widman RP, Muntner P, Reynolds K, et al.— The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 2008, **168**, 1617-1624.
17. Pannier B, Thomas F, Eschwège E, et al.— Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population : the SYMFONIE study. *Diabetes Metab*, 2006, **32**, 467-474.
18. Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, et al.— Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, **14**, 179-191.
19. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al.— Waist circumference and cardiometabolic risk : a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; The American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 1647-1652.
20. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE.— Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 1995, **122**, 481-486.
21. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al.— Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 5013-5020.
22. Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, et al.— Physical activity and insulin sensitivity. The RISC Study. *Diabetes*, 2008, Jun 30, sous presse.
23. Scheen AJ, Paquot N.— Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 239-243.
24. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, et al.— Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity*, 2008, **16**, 784-789.
25. Freedland ES.— Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, **1**, 12.
26. Magis D, Geronoz I, Scheen AJ.— Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 575-581.

27. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J.— Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*, 2008, **87**, 801-809.
28. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE.— Insights from the developing world : thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc*, 2005, **64**, 153-161.
29. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L.— Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, **16**, 513-523.
30. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, et al.— Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, **10**, 191-196.
31. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, et al.— Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocr J*, 2005, **52**, 253-257.
32. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al.— Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2341-2344
33. Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore... les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline avec une hyperglycémie provoquée par voie orale. *Rev Med Liège*, 2001, **55**, 881-885.
34. Abbasi F, Chu JW, Malendola C, et al.— Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*, 2004, **53**, 585-590.
35. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al.— Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2964-2965.
36. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al.— Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2327-2328.
37. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al.— Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007, **116**, 39-48.
38. Yki-Järvinen H.— Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med*, 2005, **37**, 347-356.
39. Moro C, Bajpeyi S, Smith SR.— Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, **294**, E203-213.
40. Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG, et al.— Normal weight obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, **10**, 235-245.
41. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B.— Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*, 2005, **6**, 13-21.
42. Walker BR, Andrew R.— Tissue production of cortisol by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, **1083**, 165-184.
43. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al.— Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**, 7088-7093.
44. Chubb SA, Hyde Z, Almeida OP, et al.— Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men : the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol*, 2008, **158**, 785-792.
45. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB.— Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome ? Studies in women. *Metabol Clin Exp*, 2008, **57**, 838-844.
46. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, et al.— Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity*, 2008, June 12 [Epub ahead of print].
47. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al.— Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, **73**, 310-314.
48. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al.— International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*, 2007, **116**, 1942-1951.
49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 2005, **366**, 1640-1649.
50. Scheen AJ.— Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 2004, **29**, 31-45.
51. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.— Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, **368**, 1673-1679.
52. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al.— Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*, 2007, **335**, 1194-1199.
53. Scheen AJ.— The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions ? (Editorial). *Exp Opin Invest Drugs*, 2008, **17**, 263-267.
54. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET.— Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, 1999, **48**, 2210-2214.
55. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, BIGPRO Study Group.— The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. *Diabetes Care*, 1994, **19**, 920-926.
56. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al.— Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 2784-2791.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.