

SUJETS OBÈSES SANS ANOMALIES MÉTABOLIQUES

N. ESSER (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Environ 30 à 50 % des sujets obèses sont « métaboliquement normaux » (MNO) alors qu'inversement, nombre de sujets non obèses sont « métaboliquement anormaux ». La topographie et la fonction des dépôts graisseux semblent jouer un rôle déterminant pour expliquer cette apparente discordance. Cet article décrit les caractéristiques anamnestiques, cliniques et biologiques de ces patients MNO, c'est-à-dire obèses mais indemnes d'anomalies métaboliques, analyse les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, évalue leur pronostic, notamment en termes de risque cardio-vasculaire, et, enfin, discute les avantages et inconvénients d'une prise en charge classique.

MOTS-CLÉS : *Adiposité viscérale - Obésité - Syndrome métabolique - Normalité métabolique*

METABOLICALLY NORMAL OBESE SUBJECTS

SUMMARY : Around 30 to 50 % of obese subjects are «metabolically normal» (MNO) whereas numerous non obese subjects are «metabolically abnormal». The distribution and the function of adipose depots seem to play a crucial role to explain this apparent discrepancy. The present article describes the clinical and biological characteristics of these metabolically healthy, but obese patients, analyzes the underlying pathophysiological mechanisms, assess the prognosis, especially regarding the cardiovascular risk, and finally discuss the advantages and disadvantages of a classical therapeutic strategy.

KEYWORDS : *Metabolically Obese Normal Weight - Metabolic syndrome - Obesity - Visceral adipose tissue*

INTRODUCTION

L'obésité s'accompagne généralement de complications métaboliques dont les plus connues sont le syndrome métabolique (1) et le diabète de type 2 (2) qui, tous les deux, prédisposent aux maladies cardio-vasculaires. L'indice de masse corporelle (IMC) est régulièrement associé à la survenue de ces complications; cependant, les liens entre surcharge pondérale et troubles métaboliques ne sont pas automatiques. Ainsi, nous avons rapporté récemment qu'il existe des sujets avec anomalies métaboliques classiquement associées à l'obésité alors qu'ils ont un IMC normal ou à peine augmenté (3). Ces sujets sont appelés «MONW» pour «Metabolically Obese Normal Weight» (4). Nous avons décrit précédemment les caractéristiques de ce phénotype interpellant (3). A l'inverse, de nombreux sujets en surcharge pondérale, présentant même parfois une obésité extrême, sont indemnes de toutes perturbations métaboliques. Dans la littérature anglo-saxonne, ils sont appelés de différentes façons : MNO pour «Metabolically Normal Obese» (5), OBMN pour «OBese, Metabolically Normal» (6), MHO pour «Metabolically Healthy, but Obese» (7, 8) ou encore, dans deux articles récents, personnes avec «Uncomplicated obesity» (9) ou avec «Metabolically benign obesity» (10). Dans cet article, nous privilégierons la terminologie MNO.

Le but du présent travail est de rapporter la prévalence de ce phénotype particulier combinant une obésité et un profil métabolique normal, de proposer une interprétation physiopathologique, d'évaluer le pronostic de ces sujets et de discuter l'opportunité et les modalités d'une éventuelle stratégie thérapeutique. Nous limiterons notre analyse à la population adulte, bien que ce syndrome existe chez les adolescents et même, dans cette tranche d'âge, dans une proportion supérieure à celle rencontrée chez les adultes (11).

PRÉVALENCE

Les anomalies métaboliques chez la personne obèse sont appréciées soit sur la biologie standard recherchant l'hypercholestérolémie et les perturbations en relation avec le syndrome métabolique (1), soit sur la mise en évidence d'une insulino-résistance par des techniques plus ou moins sophistiquées (12). Sans doute en raison des différences dans la définition utilisée pour le phénotype «métaboliquement normal», les résultats de la prévalence du syndrome MNO dans la population adulte sont quelque peu divergents dans les différentes études. Ainsi, dans une revue de 2004, il est fait mention d'une prévalence de MNO atteignant 20 % à 35 % dans la population obèse (7). Après une revue récente de la littérature, nous arrivons à la conclusion que 35 % à 50 % des sujets avec un IMC > 30 kg/m² ne présentent pas de syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III («National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III») (9, 13-17). Si l'on considère les sujets en surcharge pondérale (IMC 25-29,9 kg/m²), la proportion atteint même deux tiers à trois quarts. Le pourcentage n'est guère ou pas modi-

(1) Etudiante, 3^{ème} Master, Université de Liège.

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

fié si l'on considère les critères du syndrome métabolique proposé par l'International Diabetes Federation (IDF) (1) puisque 56 % (*versus* 65 %) des sujets en surpoids et 35 % (*versus* aussi 35 %) des sujets obèses ne sont pas porteurs dudit syndrome (14).

L'absence de syndrome métabolique ne signifie cependant pas que tous ces sujets obèses sont indemnes sur le plan métabolique. Ainsi, dans une population américaine âgée de plus de 20 ans, 31,7 % des sujets obèses sont considérés comme métaboliquement normaux en prenant comme définition la présence de maximum une seule anomalie (9). Si, dans la même étude, on considère le pourcentage de sujets qui n'ont aucune anomalie métabolique parmi l'ensemble des anomalies étudiées (plus étendues que celles reprises dans la définition classique du syndrome métabolique, par ailleurs), la proportion tombe à 16,6 % (9). Cette valeur est intermédiaire entre celles rapportées dans deux études italiennes, celle de Iacobellis et al (17) dans laquelle le pourcentage de sujets obèses n'ayant aucune anomalie métabolique est de 27,5 % et celle de Marchesini et al (16) dans laquelle 12,8 % des sujets obèses ont une glycémie, des taux de lipides et une pression artérielle dans les limites normales. Il est à noter que, dans cette dernière étude, la plupart de ces sujets obèses sans anomalies métaboliques sont des femmes jeunes (< 45 ans) avec une obésité modérée. Une étude récente a rapporté que 20 % des sujets avec un IMC > 40 kg/m², âgés d'un peu moins de 40 ans et en majorité de sexe féminin, ont des concentrations plasmatiques d'adiponectine supérieures à la valeur médiane des sujets de poids normaux (18). Rappelons que l'adiponectine est une hormone dérivée du tissu adipeux dont les taux plasmatiques sont abaissés en cas d'obésité abdominale compliquée de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique (voir plus loin physiopathologie) (19).

En fait, plusieurs facteurs importants sont susceptibles d'influencer la proportion de sujets obèses métaboliquement normaux : l'âge, la sévérité de l'obésité, la répartition de la masse grasse, le sexe et l'ethnie. Le rôle de l'âge est un des plus importants (6). Dans la vaste étude NHANES 1999-2004 aux Etats-Unis, la prévalence du phénotype MNO chez les sujets obèses diminue fortement avec l'âge dans la population adulte : 47,7% entre 20 et 34 ans, 31,1% entre 35 et 49 ans, 20,4% entre 50 et 64 ans et 14,3% entre 65 et 79 ans (à noter que chez les sujets de plus de 80 ans, le taux remonte à 22,1 %) (9).

Le pourcentage de sujets obèses sans syndrome métabolique (47 % globalement) dimi-

nue aussi en fonction de la sévérité de l'obésité, passant de 56 % pour un IMC de 30-34,9 kg/m², à 49 % entre 35-39,9 kg/m² et à 35 % si l'IMC est > 40 kg/m² (16). Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, l'influence du genre est relativement modeste. Deux études ont rapporté une prévalence de syndrome MNO un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes obèses, avec une différence inter-sexes allant de 6 % (9) à 10 % (13). Enfin, en ce qui concerne l'influence de l'ethnie, l'étude NHANES 1999-2004 a montré que parmi les sujets non hispaniques en surpoids et obèses, les noirs ont 18% de chance de plus que les blancs d'être métaboliquement «sains» pour un même excès pondéral (9). Assez paradoxalement, compte tenu de la physiopathologie du syndrome MNO (voir ci-dessous), peu d'études ont analysé la prévalence du MNO en fonction de la distribution de la masse grasse. Toujours dans l'étude NHANES 1999-2004, si on classe les sujets selon leur tour de taille et non pas l'IMC, on note que 36,4% de sujets avec une obésité abdominale sont métaboliquement «sains» (< 1 anomalie cardio-métabolique) (9).

Une étude italienne (20) a analysé à la fois des paramètres métaboliques, tels que ceux décrits ci-dessus, et un index indirect de la sensibilité à l'insuline (indice HOMA) (12). Seulement 11% des sujets avec un excès pondéral ne présentent ni un phénotype métabolique ni une insulino-résistance et pourraient donc être considérés comme des «MNO purs». Il faut noter que cette étude a été réalisée chez des sujets de plus de 40 ans et on peut supposer que ce chiffre aurait été plus élevé dans une population adulte plus jeune (6). Ce chiffre est néanmoins proche de la valeur de 16,6 % déjà citée ci-dessus se rapportant aux sujets sans aucune anomalie métabolique dans l'étude américaine NHANES 1999-2004 (9).

De rares autres études ont focalisé leur intérêt sur la mesure de l'insulino-résistance évaluée par différents tests dynamiques *in vivo* (12). Dans une population allemande, âgée en moyenne de 45 ans, 25 % des sujets obèses ont une sensibilité normale à l'insuline mesurée lors d'une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) (10). Dans une étude américaine, 17 % des individus avec excès de poids et obèses restent sensibles à l'insuline lorsqu'ils sont évalués par un «insulin suppression test». Inversement, la même équipe a montré qu'environ 20 % des sujets sensibles à l'insuline ont un surpoids et 5 % sont obèses (21, 22). Dans l'étude multicentrique européenne EGIR, ayant eu recours au «glucose clamp», la technique de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline, il est étonnant de noter que 74% des sujets avec un IMC > 25 kg/m² (moyenne

d'environ 29 kg/m²) et un âge moyen d'approximativement 45 ans n'ont pas d'insulinorésistance *stricto sensu* (hélas, cette étude ne donne pas de valeur correspondante pour la population obèse avec un IMC > 30 kg/m²) (23).

CARACTÉRISTIQUES

Les sujets MNO ont des caractéristiques, assez facilement objectivables, qui les différencient des sujets obèses métaboliquement anormaux (5, 10).

CARACTÉRISTIQUES ANAMNESTIQUES

Selon Sims (6), les sujets MNO ont développé une obésité tôt dans la vie. De plus, il existe souvent une notion d'histoire familiale d'obésité précoce non compliquée, c'est-à-dire non associée au syndrome métabolique. Ceci pourrait être mis en relation avec le type d'obésité, hyperplasique plutôt qu'hypertrophique, caractéristique des sujets développant une obésité tôt dans la vie et généralement associée à une sensibilité à l'insuline conservée (5, 7). Dès lors, de nombreux sujets qui développent une obésité avant 20 ans gardent une sensibilité à l'insuline relativement correcte et seraient donc plus enclins à présenter un phénotype MNO (5-7). Cependant, l'âge est un facteur péjoratif non modifiable du profil métabolique pour diverses raisons comme, par exemple, la diminution de l'activité physique, la perte de la masse maigre (musculaire), diverses modifications hormonales (testostéronémie augmentée chez la femme et diminuée chez l'homme, ...) (1). Si les sujets MNO sont généralement plus jeunes que les obèses avec un syndrome métabolique, l'avenir dira si le syndrome MNO ne peut tout de même pas progresser vers un syndrome métabolique avec l'avancée en âge (voir plus loin : pronostic).

Les sujets MNO sont plus actifs que les autres sujets obèses avec des troubles métaboliques, généralement très sédentaires (5), ce qui a été confirmé dans la récente analyse de la cohorte américaine NHANES 1999-2004 (9). La seule activité physique n'explique cependant pas les différences notées dans la composition corporelle, la distribution de la masse grasse et la sensibilité à l'insuline chez les sujets MNO (5). Selon Reaven, elle expliquerait environ 25 % de la variabilité inter-individuelle de la sensibilité à l'insuline (21).

Parmi les sujets avec un IMC > 25 kg/m², les fumeurs sont moins susceptibles d'exprimer le phénotype MNO alors que l'inverse est retrouvé chez les individus consommant régulièrement de

l'alcool avec modération (9). Ceci pourrait s'expliquer par les effets négatifs du tabac (24) et positifs de l'alcool (pris en quantité raisonnable) (25) sur la sensibilité à l'insuline, ainsi que nous l'avons déjà discuté en détail dans la revue.

CARACTÉRISTIQUES ANTHROPOMÉTRIQUES ET CLINIQUES

Indice de masse corporelle et distribution de la masse grasse

Par définition, les sujets MNO ont un IMC > 25 kg/m². Comme déjà signalé, la prévalence de MNO diminue avec l'augmentation de l'IMC (16). Un IMC se rapprochant de 25 kg/m² est le meilleur facteur prédictif de l'absence d'anomalies métaboliques (26).

L'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle en masse grasse et en masse maigre. Dès lors, il n'est pas un paramètre suffisamment pertinent pour le diagnostic et l'évaluation des sujets à risque de complications cardio-vasculaires et métaboliques, et pour la détermination de la nécessité d'un traitement préventif ou non chez ceux-ci (27). Cette limite est particulièrement ressentie dans les populations asiatiques et chez les sujets âgés qui ont un plus grand pourcentage de masse grasse par rapport à ce que la valeur de l'IMC renseigne, en comparaison à des populations occidentales et des sujets jeunes, respectivement. Il est donc nécessaire de remplacer ou de compléter ce paramètre par d'autres qui renseignent sur le taux d'adiposité corporelle (impédancemétrie, par exemple) (27).

La mesure de la circonférence de la taille est un bon indicateur de l'importance du tissu adipeux viscéral et donc, par conséquence, un bon marqueur prédictif de la sensibilité à l'insuline, du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardio-vasculaire (1). Pour une valeur de tour de taille donnée, les sujets en surpoids et obèses ont des risques métaboliques et cardio-vasculaires comparables aux sujets de poids normal, ce qui démontre l'importance de la topographie de la masse grasse (1, 28). Les données de la littérature sont cependant hétérogènes. En effet, dans une étude récente, le tour de taille serait identique chez les sujets obèses sensibles à l'insuline et chez les sujets obèses insulino-résistants (10). Par ailleurs, il a été rapporté que 75% des sujets obèses sans syndrome métabolique ont néanmoins un tour de taille élevé (15). Enfin, selon Reaven (21), la mesure de la circonférence de la taille n'apporte rien de plus que le calcul de l'IMC dans l'estimation de l'effet d'un excès de graisse sur la sensibilité à l'insuline ou sur la glycémie.

Le calcul du rapport tour de taille/tour de hanches (reflet de la graisse périphérique) et celui du rapport tour de taille/tour de cuisse (reflet de la masse musculaire) représentent d'autres paramètres cliniques intéressants dans l'appréciation du risque métabolique. Les sujets MNO ont un rapport tour de taille/tour de hanches ou tour de taille/tour de cuisse plus bas que les individus obèses avec anomalies métaboliques (29, 30). Ils ont donc une obésité plutôt gynoïde qu'androïde, avec un taux normal ou à peine augmenté d'adiposité viscérale (31).

Pression artérielle

Rappelons qu'une élévation modérée de la pression artérielle (> 130/85 mm Hg) fait partie de la définition du syndrome métabolique (1). Les sujets MNO ont une pression artérielle inférieure à celle mesurée chez les sujets obèses insulino-résistants (32).

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

Les sujets MNO ont une meilleure sensibilité à l'insuline que les sujets obèses métaboliquement anormaux, et ceci est démontré par des taux plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun plus bas ainsi que des taux d'insuline lors d'une HGPO également plus bas (7). Les sujets MNO obèses (IMC moyen de 34 kg/m²) ont une sensibilité à l'insuline presque identique à celle des sujets de poids normal (IMC moyen de 23 kg/m²) (9). La sensibilité à l'insuline est inversement corrélée (r variant de -0,27 à -0,54, $p < 0,001$) avec l'IMC, le tour de taille, la masse grasse totale, la graisse abdominale sous-cutanée, la graisse viscérale, la graisse hépatique, le taux de lipides intramyocellulaires, et positivement avec le taux d'adiponectine ($r = 0,22$; $p < 0,001$) (10). La même étude révèle que les marqueurs biologiques prédictifs d'une haute sensibilité à l'insuline parmi l'ensemble des sujets obèses sont, par ordre décroissant, l'insulinémie, le taux de peptide-C, la glycémie à jeun, le taux d'adiponectine et les concentrations d'acides gras libres. Le meilleur marqueur prédictif d'appartenance au groupe des MNO d'un sujet obèse est une insulinémie à jeun < 7,63 μ UI/ml (sensibilité de 97% et spécificité de 88%) (10), un marqueur indicateur d'une bonne sensibilité à l'insuline (12). Cette étude montre également des taux d'adiponectine significativement plus élevés chez les sujets de poids normal que chez les sujets en excès de poids ou obèses avec une résistance à l'insuline. Il est intéressant de noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux d'adiponectine mesurés chez les sujets de poids normal et les sujets obèses sensibles à

l'insuline (10). Ces observations ont été confirmées dans une étude mexicaine récente (18). Les sujets MNO sont donc caractérisés par des taux circulants d'adiponectine significativement plus élevés que les sujets obèses à risque métabolique, à IMC identiques.

Les sujets MNO ont un profil lipidique favorable avec des taux plasmatiques de triglycérides plus bas et de cholestérol HDL plus élevés que les sujets obèses métaboliquement anormaux (5). Les sujets obèses sans syndrome métabolique n'ont pas de diabète de type 2 ni de facteurs de risque cardio-vasculaire associés à une obésité centrale (15). Les facteurs de risque cardio-vasculaire, sauf le cholestérol LDL, augmentent progressivement, de façon significative, avec la résistance à l'insuline, indépendamment de l'IMC. Par contre, dans une autre étude, l'augmentation de l'IMC est significativement corrélée à une concentration en cholestérol LDL accrue, mais pas à la glycémie ni à la concentration de l'insuline mesurées dans une HGPO (21). Par contre, les sujets avec un IMC > 25 kg/m² et présentant également une résistance à l'insuline ont une glycémie postprandiale, des concentrations d'acides gras libres et d'insuline et des concentrations de C-réactive protéine (CRP) significativement plus élevées que les sujets restant sensibles à l'insuline (21). Deux études indépendantes ont rapporté que les sujets MNO ont des taux sériques de CRP hautement sensible (hs-CRP) significativement plus bas que les sujets obèses avec perturbations métaboliques (33, 34). Par ailleurs, dans une de ces études, la concentration d'interleukine 6 (34) et, dans l'autre, celle d'alpha-1 anti-trypsin (33) étaient également abaissées, plaidant pour un profil inflammatoire plus favorable chez les sujets MNO. Le dosage de la hs-CRP pourrait donc contribuer à l'identification des sujets obèses avec un phénotype MNO si la valeur est normale malgré la présence de l'obésité (8, 35).

IMAGERIE MÉDICALE

En comparaison avec des sujets obèses métaboliquement anormaux, les sujets MNO ont environ 50 % de moins de tissu adipeux viscéral mesuré au CT scan abdominal ou à l'IRM abdominale, malgré une corpulence («fatness») identique aux autres sujets obèses à risque métabolique (selon 5). Il faut cependant noter que la quantité de graisse viscérale chez les sujets MNO reste relativement importante (près de 150 cm² dans une étude chez des femmes obèses, sédentaires et ménopausées), quoique inférieure à celle du groupe des personnes obèses à risque (7).

Les femmes obèses avec une masse grasse viscérale relativement faible sont plus sensibles à l'insuline que des femmes obèses avec davantage de graisse viscérale (36). Dans cette étude, on note cependant que les femmes avec un taux de graisse viscérale plus faible ont un IMC plus bas de 2,5 kg/m² par rapport aux femmes avec un taux de graisse viscérale plus élevé. Malgré le fait que cette différence ne soit pas significative, elle peut néanmoins influencer les résultats (36). En effet, dans une étude récente, l'effet prédictif de la mesure de la graisse viscérale est assez faible dans le groupe des sujets obèses et il n'y a pas, de façon apparemment étonnante, de différence significative entre les sujets obèses résistants et sensibles à l'insuline (10). Le même travail a montré que c'est davantage la graisse ectopique dans le foie (stéatose), mesurée par spectroscopie, plutôt que la graisse épiploïque qui est mieux corrélée aux anomalies métaboliques : les sujets obèses sensibles à l'insuline ont, de façon significative, un taux de graisse intra-hépatique plus bas que les sujets obèses résistants à l'insuline. Par ailleurs, ces mêmes sujets MNO ont un taux de lipides intramyocellulaires significativement plus bas que ceux résistants à l'insuline (10). Ces observations d'imagerie débouchent inévitablement sur des tentatives d'explication physiopathologique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré leur obésité, les sujets MNO, par définition, n'ont pas de trouble métabolique et sont caractérisés par une bonne sensibilité à l'insuline. Selon Karelis et al., les éléments prédominants à prendre en considération pour expliquer cette curiosité sont la localisation de la masse grasse (qui explique 22 % des variations de sensibilité à l'insuline) ainsi que la taille et le nombre d'adipocytes dépendant de l'âge de développement de l'obésité (expliquant 13 % des variations de sensibilité à l'insuline) (7). Selon Reaven, la variabilité inter-individuelle de la sensibilité à l'insuline s'explique pour 25 % par des différences de quantité de tissu adipeux et, comme déjà signalé, pour 25 autres % par des variations du niveau d'activité physique (21). Bien que Reaven accorde peu d'importance à la distribution de la masse grasse, les sujets MNO sont l'illustration même que la sensibilité à l'insuline (et le profil métabolique qui l'accompagne) est fonction de la localisation de la graisse et non pas tant de la quantité totale de graisse (31). Plaide contre un rôle prédominant du degré de l'obésité le fait qu'il n'y a pas de différence dans la prévalence de l'hyperglycémie, de l'hypercholestérolémie,

de l'hypertriglycéridémie et d'un taux abaissé de cholestérol HDL parmi les différentes catégories d'IMC (30-35, 35-40, 40-50, > 50 kg/m²), même chez les sujets avec un IMC > 50 kg/m² (17). Plaide notamment pour un rôle significatif de la distribution de la masse grasse le rôle délétère bien connu sur le plan métabolique du tissu adipeux viscéral (1, 37). En fait, on peut émettre l'hypothèse que la graisse intra-abdominale joue un rôle délétère et/ou que la graisse sous-cutanée périphérique (glutéo-fémorale) joue un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue d'anomalies métaboliques (Fig. 1). Quoiqu'il en soit, les mécanismes physiopathologiques qui sont impliqués dans la genèse du phénotype MNO ne sont pas encore complètement compris (10).

RÔLE NÉFASTE DE LA GRAISSE VISCÉRALE ET/OU INTRA-HÉPATIQUE

La contribution de la masse grasse viscérale sur les complications métaboliques, même en l'absence d'obésité avérée, a déjà été discutée en détail dans un article précédent consacré aux sujets MONW (3). La distribution grasseuse androïde et péri-viscérale (plutôt que périphérique) ainsi qu'une hypertrophie (plutôt qu'une hyperplasie) adipocytaire sont à la base des perturbations endocrino-métaboliques retrouvées dans le syndrome métabolique (31). La question qui a émergé récemment est de savoir si c'est la masse grasse viscérale ou la graisse intra-hépatique qui joue le rôle délétère le plus important (10). Il est certain qu'un excès de graisse, et en particulier de graisse viscérale, affecte la sensibilité à l'insuline (1, 37). Cependant, avec une adiposité totale accrue, d'autres facteurs que la graisse viscérale sont à considérer dans la régulation de la sensibilité à l'insuline, tels que ceux régulant la lipogenèse et l'oxydation des lipides dans le foie et dans les muscles (10). De nombreuses études ont démontré le rôle domi-

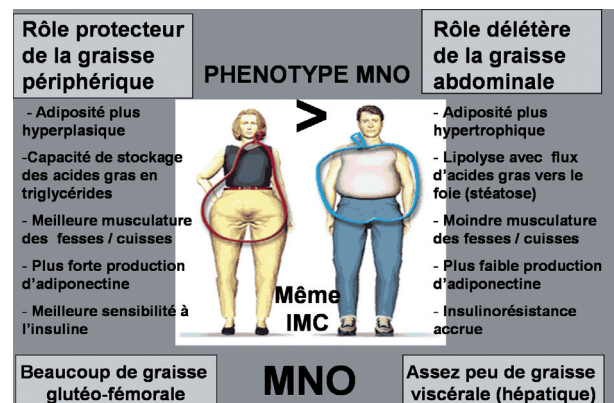


Figure 1. Mécanismes liés à l'adiposité abdominale et à l'adiposité périphérique pouvant contribuer au phénotype MNO.

nant de la stéatose hépatique dans la régulation du métabolisme du glucose et des lipides. Une importante accumulation de graisse dans le foie, indépendamment de l'adiposité viscérale, est accompagnée d'athérosclérose et de syndrome métabolique. Ceci a été confirmé récemment dans une étude allemande dont les résultats ont déjà été brièvement mentionnés (10). Dans ce travail, les sujets obèses se caractérisent, évidemment, par une masse grasse totale et une masse grasse viscérale supérieures à celles des sujets sans excès de poids (10). Par contre, si l'on compare les obèses MNO et les obèses à risque métabolique, ces deux paramètres ne sont pas significativement différents. Il n'en est pas de même pour ce qui concerne le dépôt de graisse ectopique dans le foie, avec une valeur deux fois moindre chez les sujets MNO que chez les sujets avec anomalies métaboliques (4,3 % *versus* 9,5%, $p < 0,001$). Chez les MNO, le foie n'est pas inondé par un flux épiloïque d'acides gras, à la base de l'accumulation intra-cytoplasmique de lipides, et la stéatose est négligeable : dans ce contexte, les perturbations du métabolisme lipidique et glucidique sont absentes ou minimes.

RÔLE PROTECTEUR DE LA GRAISSE GLUTÉO-FÉMORALE

Un morphotype avec des hanches larges est associé à une plus faible prévalence de diminution de la tolérance au glucose (ou de diabète de type 2), de dyslipidémie et d'hypertension artérielle, indépendamment de l'âge, de l'IMC et du tour de taille (30, 38). Une accumulation de graisse périphérique, caractérisée par un rapport abaissé tour de taille/tour de hanches, est associée à un taux plasmatique élevé d'adiponectine, une bonne sensibilité à l'insuline et un profil lipidique avantageux (taux de cholestérol total et de triglycérides plus bas et taux de cholestérol HDL plus élevé). La graisse glutéo-fémorale aurait donc un rôle cardio-protecteur (29). Cependant, un travail récent, réalisé sur une population européenne relativement jeune et en bonne santé, a montré que la relation entre graisse périphérique et faible risque cardio-vasculaire et métabolique (et inversement entre graisse viscérale et haut risque cardio-métabolique) ne peut pas être expliquée par la seule sensibilité à l'insuline (39).

Trois grandes interprétations ont été avancées pour expliquer un possible effet protecteur de la masse grasse périphérique : 1) les caractéristiques propres de la graisse sous-cutanée glutéo-fémorale; 2) les particularités de la topographie musculaire associée; et 3) les taux d'adiponectine plus élevés.

La graisse glutéo-fémorale, préférentiellement de type hyperplasique, possède des caractéristiques métaboliques propres, avec une forte activité de la lipoprotéine lipase et une faible activité lipolytique. Dès lors, cette graisse pourrait protéger le foie et les muscles d'une grande exposition aux acides gras libres, grâce à sa grande capacité de captation et stockage des acides gras sous forme de triglycérides. Les différences régionales du métabolisme adipocytaire sont plus marquées chez les femmes que chez les hommes. Ceci pourrait expliquer pourquoi, par exemple, il y a une relation inverse entre tour de cuisse et glycémie chez la femme, mais pas chez l'homme (30).

Par ailleurs, les sujets dotés de larges hanches et cuisses possèdent une quantité de masse musculaire plus importante dans les membres inférieurs. Comme le muscle strié squelettique est le tissu capable d'utiliser le plus de glucose sous l'action de l'insuline, on peut émettre l'hypothèse que cette caractéristique contribue à maintenir une bonne sensibilité à l'insuline. De plus, un rapport taille/hanches abaissé a été associé à une plus faible proportion de fibres musculaires de type IIb et à une plus forte densité capillaire dans la cuisse, deux facteurs qui pourraient également contribuer à augmenter le transport du glucose et donc la sensibilité à l'insuline. Selon les données de l'étude Hoorn aux Pays-Bas, l'association entre tour de hanches et métabolisme glucidique peut être expliquée, chez la femme, par des variations de masse grasse glutéale et, chez l'homme, principalement par des variations de la masse musculaire (30).

L'adiponectine pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie du phénotype MNO. Cette hormone adipocytaire augmente la sensibilité à l'insuline du foie et des muscles striés squelettiques (19). Les sujets obèses sensibles à l'insuline ont des taux d'adiponectine significativement plus élevés que les sujets obèses résistants à l'insuline, indépendamment de l'IMC et du tour de taille (40). Les taux d'adiponectine sont plus élevés chez les sujets MNO, caractérisés par une meilleure sensibilité à l'insuline (10). De plus, il a été rapporté récemment que certains sujets obèses ont des taux d'adiponectine comparables à ceux de sujets de poids normal et ce sont précisément eux qui présentent le phénotype MNO (18).

Enfin, une autre hypothèse évoquée est que la distribution gynoïde de la graisse pourrait être la conséquence (et non la cause) d'une forte sensibilité à l'insuline puisque cette dernière favorise l'accumulation de graisse périphérique plutôt qu'abdominale (29). Quand l'énergie en excès

est directement transformée en dépôts graisseux sous-cutanés ou brûlée dans les mitochondries des muscles striés squelettiques, l'individu, malgré une balance énergétique positive, sera protégé contre le développement des complications métaboliques et cardio-vasculaires (10). Dans l'état actuel des connaissances, il est très difficile de dire où est l'œuf et où est la poule, même si c'est plutôt la première hypothèse qui est la plus largement discutée !

PRONOSTIC

En théorie, les sujets MNO sont beaucoup moins à risque de développer des pathologies cardio-vasculaires ou un diabète de type 2 puisque leur sensibilité à l'insuline est meilleure et qu'ils sont exempts de syndrome métabolique (41). Il ne faut cependant pas oublier qu'il existe une série d'autres pathologies qui peuvent compliquer l'obésité et hypothéquer fortement le pronostic (le syndrome d'apnée du sommeil, les atteintes ostéo-articulaires dont l'arthrose prédominant aux articulations en surcharge, le développement de cancers hormono-dépendants, un risque chirurgical accru,...). Ces complications ne sont pas liées au profil métabolique en tant que tel. Il n'y a donc pas de raison que les sujets obèses avec phénotype MNO soient épargnés, même si certaines complications, comme le syndrome d'apnée du sommeil, sont plus volontiers associées à l'obésité tronculaire, moins souvent observées chez les individus MNO. Enfin, l'obésité entraîne des répercussions psychologiques non négligeables avec dépression et perte de l'estime de soi, surtout chez la femme. Ces complications participent à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité chez le sujet obèse, ainsi qu'à l'altération de sa qualité de vie.

Dans une étude réalisée sur une population américaine de 2.902 sujets, l'incidence cumulative de diabète de type 2 et de pathologies cardio-vasculaires chez les sujets en surpoids (IMC 25-29,9 kg/m²) sans syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III est de 1,5% et 7,8% respectivement (*versus* 11,3% et 13,8% si présence d'un syndrome métabolique). Ces différences sont également observées chez les sujets obèses (IMC \geq 30 kg/m²) : chez ceux sans syndrome métabolique, les prévalences de diabète de type 2 et de pathologies cardio-vasculaires sont de 3% et 8,1%, respectivement, *versus* 16,7% et 13,9% chez les sujets obèses avec syndrome métabolique. En se basant sur la sensibilité à l'insuline, les sujets en surpoids avec sensibilité à l'insuline conservée ont une incidence cumulative de diabète de type 2 de

2,2% (*versus* 10,4% chez les insulino-résistants) et les sujets obèses gardant une sensibilité à l'insuline ont une incidence cumulative de diabète de type 2 de 4,4% (*versus* 16,7% chez les sujets obèses insulino-résistants) (15). Il n'y a pas d'augmentation de risque de développer un diabète chez les sujets en surpoids et obèses sans syndrome métabolique, ainsi que chez les sujets en surpoids sensibles à l'insuline. Par contre, de façon intéressante, le risque de développer un diabète est trois fois plus important chez les sujets obèses restant sensibles à l'insuline, ce qui suggère que l'obésité est diabétogène même en l'absence d'insulino-résistance. Il convient de noter que les sujets sans syndrome métabolique ou insulino-résistance avec un IMC \geq 25 kg/m² n'ont pas un risque accru de développer des pathologies cardio-vasculaires par rapport aux sujets témoins de poids normal et ce, après 11 ans de suivi. Ainsi, en l'absence de perturbations métaboliques, l'obésité elle-même n'augmente pas le risque cardio-vasculaire et n'est qu'un faible facteur de risque de développement d'un diabète de type 2 (15).

Les données de la littérature sont cependant quelque peu discordantes sur le sujet. Ainsi, dans l'étude européenne DECODE, les sujets avec une obésité abdominale et < 1 facteur du syndrome métabolique selon la définition de l'IDF ont un risque modérément accru de mortalité cardio-vasculaire chez les hommes (risque relatif de 1,45; IC 95% 1,01-2,08), mais non significativement différent chez les femmes (risque relatif de 1,19; IC 95% 0,59-2,40) par comparaison aux sujets témoins sans obésité abdominale et avec < 1 facteur de risque (42). La présence d'une augmentation du risque d'athérosclérose est confirmée si l'on s'en réfère à un marqueur indirect précoce, l'IMT («Intima Media Thickness») carotidienne. Ainsi, une équipe italienne a rapporté que les femmes MNO ont un profil de risque cardio-métabolique et une valeur d'IMT carotidienne intermédiaires entre ceux des femmes obèses insulino-résistantes et ceux des sujets témoins de poids normal (43). De même, un travail allemand a montré que l'IMT de la carotide commune, mesurée par échographie à haute résolution, est significativement moins épaisse chez les sujets MNO que chez les sujets obèses résistants à l'insuline (10).

Ces observations suggèrent que les sujets obèses et apparemment indemnes de tout risque métabolique et cardio-vasculaire nécessitent tout de même une attention particulière. Par ailleurs, des sujets obèses d'apparence «saine» (sous réserve d'une évaluation plus précise de tous les facteurs de risque vasculaire) pourraient

développer des pathologies vasculaires subcliniques qui n'apparaîtraient cliniquement qu'après un suivi plus long. Comme les sujets MNO sont plus jeunes que les sujets obèses avec syndrome métabolique, il pourrait exister un risque de progression d'un état vers l'autre avec, à terme, tout de même une incidence accrue de complications cardio-vasculaires (15). Une attitude prudente serait donc de dire que les sujets MNO ont un risque moindre que les sujets obèses avec troubles métaboliques, mais tout de même plus élevé que la population générale (8, 43).

PRISE EN CHARGE

La découverte de ce phénotype MNO particulier a des implications importantes concernant la clinique et la santé publique : un IMC de 30 kg/m², qui est actuellement une référence internationale pour diagnostiquer, voire traiter, l'obésité humaine, doit être interprété avec précaution (5). En effet, il existe manifestement des sujets non obèses à risque cardio-métabolique accru (3) comme il existe des sujets obèses sans anomalies métaboliques décelables et à risque cardio-métabolique sans doute faible. Le taux de graisse hépatique est un facteur déterminant du phénotype MNO (10). Ainsi, la prévention et la réduction de l'accumulation de graisse dans le foie pourraient devenir des objectifs prioritaires pour le maintien de la sensibilité à l'insuline, la protection vis-à-vis de la survenue d'anomalies métaboliques et la prévention de l'athérosclérose (10). D'une façon générale, le message clé est que les personnes avec un phénotype MNO devraient, avant tout, bénéficier de mesures hygiéno-diététiques, plutôt que d'envisager une quelconque intervention pharmacologique (44). Ces mesures doivent, en première intention, veiller à éviter la progression vers un syndrome métabolique, notamment avec l'âge. Elles comprennent, d'une part, une pratique régulière de l'activité physique, d'autre part, un régime modérément restrictif en calories. Il est aussi crucial d'éviter le tabagisme dont on connaît le rôle délétère sur l'insulinorésistance (24) et une consommation régulière d'alcool qui, non seulement contribue à l'excès de poids, mais aussi, en cas d'apport excessif, réduit la sensibilité à l'insuline (25). Ces deux toxicomanies pourraient donc contribuer à transformer un phénotype MNO en un phénotype métaboliquement anormal.

Les personnes MNO, nous l'avons vu, sont déjà plus actives que les sujets obèses avec syndrome métabolique. L'exercice physique, indépendamment de toute perte de poids, améliore

la sensibilité à l'insuline (45). En effet, il permet une vasodilatation au niveau musculaire, améliorant ainsi la captation périphérique du glucose. Il diminue l'accumulation de graisse ectopique dans les muscles et dans le foie en permettant une meilleure utilisation des lipides (31, 46). Il stimule le catabolisme et active les dépenses, évitant une balance énergétique positive. Une étude canadienne a montré que la bonne forme physique («cardiorespiratory fitness») est associée avec une sensibilité à l'insuline élevée, même chez des femmes en surpoids ou obèses ménopausées (47). Par ailleurs, un haut niveau d'entraînement cardio-respiratoire («fitness») diminue la concentration de CRP et le taux de morbi-mortalité cardio-vasculaire, indépendamment de l'obésité («fatness») (31).

A ce sujet, le modèle des sumos japonais est intéressant à analyser. Ces hommes maintiennent leur obésité en consommant 5.000 à 6.000 calories par jour. Néanmoins, en raison d'un entraînement physique intensif, ils présentent une quantité de tissu adipeux viscéral normale (contrastant avec une quantité excessive de tissu adipeux sous-cutané) et un profil lipidique favorable : ils appartiennent donc à la catégorie des sujets MNO. Quand ils ne respectent plus rigoureusement leur entraînement, les sumos développent rapidement une résistance à l'insuline et un syndrome métabolique. En réponse à la diminution d'exercice physique, leur quantité de graisse viscérale augmente et excède leur quantité de graisse sous-cutanée, de telle sorte qu'ils deviennent à haut risque de complications cardio-vasculaires et de mortalité précoce (31). Ces observations indiquent donc qu'il faut encourager la poursuite d'une activité physique régulière chez toute personne avec un phénotype MNO.

La règle dans le traitement de l'obésité est d'imposer un régime hypocalorique. Cependant, la tentative de perte de poids par un régime restrictif pourrait s'avérer contre-productive chez les sujets MNO (8). En effet, ces individus sont prédisposés, de par leur profil de sensibilité à l'insuline, à une certaine résistance à la perte de poids et à une tendance à en reprendre au moindre excès alimentaire. Ainsi, le taux de succès dans ce sous-groupe est particulièrement faible (6). De plus, des régimes extrêmes (ou associés à des mesures pharmacologiques visant à réduire le poids drastiquement) pourraient avoir des effets hormonaux contraires, avec induction des mêmes mécanismes adaptatifs à la faim que ceux observés chez une personne de poids normal (5). Une étude coréenne a rapporté qu'un régime modérément restrictif (- 300 kcal/jour) pendant 12 semaines, entraînant une perte de 3%

du poids de départ, a significativement amélioré le profil métabolique des sujets obèses avec anomalies initiales, mais n'a pas entraîné de modifications significatives du profil lipidique et des paramètres inflammatoires chez les sujets MNO (34). Une autre étude, utilisant une restriction plus sévère (apport calorique diminué de 500 à 800 kcal/jour) a montré, après 6 mois de suivi et une perte de 6 à 7 % du poids initial, une amélioration significative de la sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses ménopausées non diabétiques à risque alors qu'une détérioration de la sensibilité à l'insuline a été observée, de façon étonnante, chez les personnes MNO (35). Ces résultats, obtenus sur de petites séries, méritent certainement d'être vérifiés car ils peuvent avoir d'importantes implications en pratique clinique. Dès lors, la vraie question, toujours non résolue, est de savoir s'il est nécessaire de s'évertuer à traiter (souvent sans grand succès) ces sujets MNO, étant donné leur profil métabolique globalement assez favorable (7, 8).

CONCLUSION

Les sujets obèses avec un phénotype MNO ne sont pas rares, puisque les données de prévalence disponibles rapportent des pourcentages d'au moins 20 %, et davantage encore chez les femmes jeunes. Ces sujets répondent à des caractéristiques anamnestiques, cliniques et biologiques, aisées à déceler par tout clinicien averti. La physiopathologie de ce phénotype MNO est complexe et représente, sans doute, l'image en miroir de l'autre syndrome, à savoir celui des sujets non obèses «métaboliquement anormaux» (MONW) que nous avons décrit précédemment (3). On peut, dans le cas du phénotype MNO, invoquer l'absence de graisse viscérale ou hépatique en quantité importante et/ou la protection métabolique apportée par la graisse périphérique sous-cutanée. Quoi qu'il en soit, les taux d'adiponectine sont souvent normaux chez les sujets MNO et, en tout cas, supérieurs à ceux des sujets obèses à risque métabolique. Le pronostic des sujets MNO reste mal connu à long terme. Le risque cardio-métabolique semble faible, quoique modérément augmenté dans certaines études. Les modalités thérapeutiques sont également mal étayées, même s'il apparaît que les mesures hygiéno-diététiques doivent être privilégiées. Dans cette population spécifique, le maintien d'une activité physique régulière paraît plus intéressant que le recours à un régime restrictif plus ou moins sévère. Dans la pratique médicale, il est donc important d'éduquer les professionnels de la santé à propos de l'hétérogénéité du

syndrome «obésité» et des différentes stratégies de prise en charge en fonction des sous-types d'individus obèses. La tendance de traiter tous les individus obèses de façon stéréotypée pourrait même s'avérer contre-productive dans le cas des sujets MNO (8).

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
3. Beck E, Scheen AJ.— Sujets «métaboliquement obèses» sans excès de poids : un phénotype interpellant. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, sous presse
4. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S.— The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, 1998, **47**, 699-713.
5. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al.— What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1020-1025.
6. Sims EA.— Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*, 2001, **50**, 1499-1504.
7. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, et al.— Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity : what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 2569-2575.
8. Karelis AD.— Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 2008, **372**, 1281-1283.
9. Wildman 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.
10. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al.— Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*, 2008, **168**, 1609-1616.
11. Kelishadi R, Cook SR, Esmail M, et al.— Metabolically obese normal weight and phenotypically obese metabolically normal youths : the CASPIAN study. *J Am Diet Assoc*, 2008, **108**, 82-90
12. Scheen AJ.— Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie*, 2007, **62**, 311-318.
13. 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.
14. Ford ES.— Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 2745-2749.
15. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al.— Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 2906-2912

16. Marchesini G, Melchionda N, Apolone G, et al.— The metabolic syndrome in treatment-seeking obese persons. *Metabolism*, 2004, **53**, 435-440.
17. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al.— Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res*, 2005, **13**, 1116-1122.
18. Aguilar-Salinas CA, Garcia Garcia E, Robles L, et al.— High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 4075-4079.
19. Guerre-Millo M.— Adiponectin : an update. *Diabetes Metab*, 2008, **34**, 12-18.
20. Bonora E, Kiechl J, Oberhollenzer F, et al.— Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. *Diabetes*, 1998, **47**, 1643-1650.
21. Reaven G.— All obese are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res*, 2005, **2**, 105-112.
22. 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.
23. 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.
24. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ.— Tabagisme, insulino-résistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 575-581.
25. Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ.— Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 501-507.
26. Hayes L, Pearce MS, Unwin NC.— Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond)*, 2006, **30**, 970-976.
27. Colombo O, Villani S, Pinelli G, et al.— To treat or not to treat : comparison of different criteria used to determine whether weight loss is to be recommended. *Nutr J*, 2008, **7**, 5.
28. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.— Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*, 2004, **79**, 379-384.
29. Buemann B, Astrup A, Pedersen O, et al.— Possible role of adiponectin and insulin sensitivity in mediating the favorable effects of lower body fat mass on blood lipids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 1698-1704.
30. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al.— Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance : the Hoorn Study. *Obes Res*, 2003, **11**, 104-111.
31. Freedland ES.— Role of a critical adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implication of controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, **1**, 12.
32. 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 **16**, 1881-1886.
33. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al.— The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 4145-4150.
34. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al.— Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2006, **30**, 1529-1534.
35. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R.— Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, 2008, **51**, 1752-1754.
36. Wajchenberg BL.— Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*, 2000, **21**, 697-738.
37. Després JP.— Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006, **38**, 52-63.
38. Snijder MB, Zimmer PZ, Visser M, et al.— Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, **28**, 402-409.
39. Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G, et al.— Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity*, 2008, Oct 16 [Epub ahead of print].
40. Abbasi F, Chu JW, Malendola C, et al.— Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*, 2004, **53**, 585-590.
41. Landsberg L.— Body fat distribution and cardiovascular risk. A tale of 2 sites. *Arch Intern Med*, 2008, **168**, 1607-1608.
42. The DECODE Study Group.— Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2008, **32**, 757-762.
43. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al.— Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2145-2147.
44. Scheen AJ.— The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions ? (Editorial). *Exp Opin Invest Drugs*, 2008, **17**, 263-267.
45. Scheen AJ, Paquot N.— Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 239-243.
46. Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, et al.— Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism*, 2008, **57**, 1293-1298.

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