

Sujets « métaboliquement sains », bien qu'obèses **2^{ème} partie : pronostic et prise en charge**

N. Esser (1), N. Paquot (1,2), A.J. Scheen. (1,2,3)

English title : METABOLICALLY HEALTHY, BUT OBESE SUBJECTS
Second part : PROGNOSIS AND MANAGEMENT

- (1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique
- (2) Université de Liège,
- (3) Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.

Correspondance :

Professeur André Scheen
Département de Médecine
CHU Sart Tilman (B35)
B-4000 4000 Liège Belgique
Tel : 32-4-3667238
Télécopie : 32-4-3667068
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

RESUME

Environ 30 à 50 % des sujets sont « métaboliquement sains » bien qu'ils soient obèses (MHO pour « Metabolically Healthy, but Obese ») 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. Nous avons décrit dans un premier article les caractéristiques cliniques, les mécanismes physiopathologiques et la prévalence du syndrome MHO dans la population adulte. Ce second article a pour objectifs d'évaluer le pronostic, notamment en termes de diabète et de risque cardio-vasculaire, et de discuter les avantages et inconvénients d'une prise en charge classique de l'obésité chez ces patients MHO

Mots clés

Obésité - Syndrome métabolique – Diabète – Maladies cardio-vasculaires – Métaboliquement sain

SUMMARY

Around 30 to 50 % of obese subjects are « metabolically normal » (MHO) 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. In a first paper, we described the clinical and biological characteristics of these MHO individuals, analyzed the underlying pathophysiological mechanisms, and reported the prevalence of this syndrome in the adult population. This second paper aims at assessing the prognosis, especially regarding the risk of diabetes and cardiovascular disease, and at discussing the advantages and disadvantages of a classical therapeutic strategy of obesity among MHO individuals.

Key-words

Obesity – Metabolically healthy – Metabolic syndrome - Diabetes – Cardiovascular disease - Treatment

Introduction

Comme nous l'avons rappelé dans un article précédent [1], il existe un sous-groupe d'individus avec excès de poids ou obèses, mais indemnes des anomalies métaboliques habituellement associées à l'obésité : dans la littérature anglo-saxonne, ces sujets sont appelés par différents noms et, dans cet article, nous avons décidé de privilégier la terminologie « Metabolically Healthy, but Obese » (MHO) [2]. Nous avons vu précédemment qu'un sujet de poids normal mais « métaboliquement obèse » est à risque sur le plan cardio-métabolique et mérite certainement une prise en charge spécifique [3]. *A contrario*, comme les sujets MHO sont dépourvus des facteurs de risque cardio-métabolique habituels du sujet obèse, on peut légitimement se poser la question de savoir quel peut être leur pronostic, notamment quant au risque de survenue d'un diabète de type 2 ou de complications cardio-vasculaires [4, 5]. Dans le même ordre d'idée, l'intérêt de proposer une prise en charge spécifique mérite certainement d'être discutée [6].

Nous avons décrit, dans un premier article, les marqueurs conduisant au diagnostic de MHO, la physiopathologie de ce phénotype original et sa prévalence estimée dans différentes populations en utilisant l'une ou l'autre définitions [1]. Dans le présent article, nous décrirons le pronostic de ces sujets et nous discuterons les avantages et inconvénients des différentes modalités de prise en charge des personnes présentant ce syndrome MHO.

Pronostic des sujets MHO

a) Généralités

Les facteurs de risque et les complications cardio-métaboliques de l'obésité dépendent, de façon cruciale, de la distribution de la masse grasse, avec une prévalence et une incidence accrues en cas d'adiposité abdominale et le contraire en cas d'adiposité sous-cutanée périphérique [7, 8]. En cas d'obésité avec adiposité viscérale augmentée, il a été démontré que les sujets avec une masse grasse sous-cutanée accrue sont relativement protégés contre la survenue de complications métaboliques [9]. Par exemple, si le tissu adipeux viscéral est élevée (7 kg), la présence d'un tissu adipeux abdominal sous-cutané important protège contre le risque de développer un syndrome métabolique (risque relatif : 0,17 ; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95% 0,04-0,82 ; $p < 0,05$ versus les sujets avec tissu adipeux abdominal sous-cutané faible). Par ailleurs, l'absence d'anomalies métaboliques chez le sujet

obèse protège contre la survenue de complications cardiaques. Ainsi, des études échocardiographiques réalisées sur les sujets MHO ont suggéré qu'une augmentation de masse grasse en l'absence d'intolérance au glucose, de diabète, d'hypertension artérielle et de dyslipémie, n'est pas associée à des changements morphologiques du ventricule gauche, sauf chez les sujets avec une obésité extrême ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$) [10]. Enfin, il a été rapporté que les facteurs classiques de risque cardio-vasculaire, en ce inclus les marqueurs inflammatoires et certains indices de rigidité artérielle, augmentent en fonction de l'obésité entre un IMC de 30 et de 40 kg/m^2 , mais qu'ils diminuent paradoxalement dans les obésités extrêmes avec un $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ [11, 12]. Dans ces conditions, on peut légitimement se poser la question de savoir si l'obésité est la cause des anomalies cardio-métaboliques ou seulement un épiphénomène [13]. Manifestement, tous les individus obèses ne sont pas égaux et seuls ceux qui développent une insulino-résistance significative (de cause génétique ou en raison d'une adiposité viscérale excessive et/ou d'une adiposité sous-cutanée périphérique relativement déficitaire) développent les marqueurs de risque cardio-vasculaire et les complications associées [14,15]. Ces sujets obèses sont caractérisés par une concentration plasmatique d'adiponectine conservée, avec un indice d'insulino-résistance (HOMA-IR) bas, si on les compare aux sujets obèses compliqués de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et/ou de diabète [16].

En théorie, les sujets MHO sont beaucoup moins à risque de développer des pathologies cardio-vasculaire ou un diabète de type 2 puisque leur sensibilité à l'insuline est meilleure et qu'ils sont exempts de syndrome métabolique [5]. 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,...) [17]. 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 MHO en soient épargnés, même si certaines complications, comme le syndrome d'apnée du sommeil, sont plus volontiers associées à l'obésité tronculaire, moins souvent observée chez les individus MHO [17]. 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 une moins bonne qualité de vie qui est altérée de la même façon chez les personnes MHO que chez les sujets obèses à risque métabolique [18].

b) Risque de survenue d'un diabète

Dans une étude réalisée sur une population américaine de 2.902 sujets, l'incidence cumulative de diabète de type 2 chez les sujets en surpoids (IMC 25-29,9 kg/m²) sans syndrome métabolique selon la définition du National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) est de 1,5% (*versus* 11,3% 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 est de 3% (*versus* 16,7% 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 relativement bonne 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) [19]. Il n'y a pas d'augmentation significative du risque de développer un diabète chez les sujets sans syndrome métabolique en surpoids (risque relatif : 1,11 ; IC 95% 0,50-2,44) ou obèse (risque relatif : 2,19 ; 0,85-5,60). Par contre, de façon intéressante, le risque de développer un diabète est trois fois plus important (risque relatif : 3,28 ; 1,44-7,50), chez les sujets obèses restant sensibles à l'insuline par rapport aux sujets minces insulinosensibles, ce qui suggère que l'obésité est diabéto-gène même en l'absence d'insulino-résistance. Quoiqu'il en soit, en l'absence des perturbations classiques du syndrome métabolique, l'obésité elle-même n'est qu'un faible facteur de risque de développement d'un diabète de type 2 [19].

La grande enquête mondiale IDEA [20], réalisée dans 63 régions chez 69.409 hommes et 98.750 femmes, l'odds ratio de survenue d'un diabète s'élève avec l'augmentation du tour de taille : 1,60 (1,51 – 1,71) si le tour de taille est 94-102 cm et 2,65 (2,49 – 2,81) si le tour de taille est > 102 cm chez l'homme ; 1,78 (1,64 – 1,94) si le tour de taille est 80-88 cm et 3,94 (3,66 – 4,24) si le tour de taille est > 88 cm chez la femme. Le pourcentage de sujets obèses (IMC > 30 kg/m²) avec un tour de taille normal est très faible dans les deux sexes : 1,0 % chez les hommes et 0,3 % chez les femmes. Dans ce sous-groupe, la fréquence de diabète est de 10 % environ, comparé à 5 % chez les sujets avec un IMC < 25 kg/m² et un tour de taille < 90 cm chez l'homme. Dans la population féminine, les chiffres correspondants sont respectivement de 6,5 % versus 2,0 % environ. Ces données suggèrent donc un risque plus ou moins doublé de diabète dans le sous-groupe, à vrai dire limité, de sujets obèses sans adiposité abdominale (les autres anomalies métaboliques ne sont pas disponibles dans la publication de cette étude). Une augmentation du risque, cependant plus limitée, est aussi observée dans les deux sexes chez les sujets en surpoids (IMC 25-29,9 kg/m²), plus nombreux (3 % chez les

hommes et 4 % chez les femmes) avec un tour de taille normal, par comparaison aux sujets minces de référence : la différence apparaît cependant plus marquée dans le sexe féminin que dans le sexe masculin [20]. On ne peut donc exclure que les sujets MHO soient néanmoins à risque accru de développer un diabète de type 2, même si ce risque apparaît bien moindre que chez les personnes obèses présentant un syndrome métabolique.

c) Risque de survenue de complications cardio-vasculaires

Dans une étude américaine déjà citée [19], l'incidence cumulative 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 7,8% (*versus* 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, la prévalence de pathologies cardio-vasculaires est de 8,1%, *versus* 13,9% chez les sujets obèses avec syndrome métabolique. Il convient de noter que les sujets sans syndrome métabolique ou insulino-résistance avec un IMC \geq 25 kg/m² ou même avec un IMC \geq 30 kg/m² n'ont pas un risque significativement accru de développer des pathologies cardio-vasculaires par rapport aux sujets témoins de poids normal et ce, après 11 ans de suivi (Tableau 1). Ainsi, dans cette étude, en l'absence de perturbations métaboliques, la surcharge pondérale par elle-même n'augmente pas significativement le risque cardio-vasculaire [19].

Des observations concordantes ont été rapportées dans deux autres études nord-américaine, l'une réalisée chez les hommes [21], l'autre chez les femmes [22]. Ainsi, dans une étude canadienne réalisée chez 1.824 hommes, les sujets obèses avec < 3 anomalies métaboliques n'ont pas un risque significativement accru de coronaropathie ischémique (risque relatif de 1,53, IC 95% 0,79-3,00) en comparaison aux sujets de poids normal avec < 3 anomalies métaboliques [21]. Dans l'étude WISE réalisée sur 780 femmes américaines, les sujets obèses sans syndrome métabolique selon la définition de la NCEP-ATP III n'ont pas un risque cardiovasculaire significativement accru à 3 ans (Tableau 1) Il en est de même pour ce qui concerne la mortalité totale (risque relatif de 0,66 ; IC 95% 0,07-6,01) par rapport aux sujets de poids normal avec un statut métabolique normal. La même observation est faite pour les sujets avec excès pondéral. C'est donc le statut métabolique et la répartition de la masse grasse plutôt que l'IMC *per se* qui sont à mettre en relation avec le risque cardio-vasculaire [22]. Il faut cependant noter que les effectifs et les nombres d'événements de ces deux dernières études sont relativement limités de telle sorte que la puissance statistique de ces

observations est sujette à caution ainsi qu'en témoignent les intervalles de confiance à 95 % particulièrement larges.

Les données de la vaste étude européenne DECODE, comportant 7.782 hommes et 7.739 femmes, sont quelque peu discordantes sur le sujet. Ainsi, les sujets avec une obésité abdominale et < 1 marqueur du syndrome métabolique selon la définition de l'International Diabetes Federation (IDF) ont un risque modérément accru de mortalité cardio-vasculaire par comparaison aux sujets témoins sans obésité abdominale et avec < 1 facteur de risque : la différence est significative chez les hommes (risque relatif de 1,45 ; IC 95% 1,01-2,08), mais pas chez les femmes (risque relatif de 1,19 ; 0,59-2,40) [23]. Une étude américaine, réalisée uniquement chez les hommes (n = 19.173), s'est également intéressée à la mortalité cardio-vasculaire selon le degré d'excès de poids, la présence d'un syndrome métabolique (définition ATP-III) et le niveau d'aptitude physique cardio-respiratoire (« fitness »). Elle montre que les sujets en simple surpoids sans syndrome métabolique n'ont pas de risque significativement augmenté; par contre, les hommes obèses ont un risque accru de mortalité cardiovasculaire, même en l'absence de syndrome métabolique (risque relatif 2,70 ; 1,40-5,19). Cependant, après ajustement pour le niveau d'aptitude physique, la différence n'est plus significative (risque relatif 1,59 ; 0,81-3,12) [24]. Le rôle favorable de l'aptitude physique (« fitness ») sera discuté dans le chapitre suivant consacré à la prise en charge.

Enfin, dans IDEA, déjà citée, l'odds ratio de survenue de maladies cardio-vasculaires s'accroît avec l'augmentation du tour de taille (tableau 1) : 1,28 (1,21 – 1,36) si le tour de taille est 94-102 cm et 1,90 (1,80 – 2,02) si le tour de taille est > 102 cm chez l'homme ; 1,31 (1,22 – 1,41) si le tour de taille est 80-88 cm et 1,97 (1,85 – 2,09) si le tour de taille est > 88 cm chez la femme [20]. Dans le petit sous-groupe de sujets obèses (IMC > 30 kg/m²) avec un tour de taille normal, la fréquence de maladies cardio-vasculaires est de 11 % environ, comparé à 5 % chez les sujets avec un IMC < 25 kg/m² et un tour de taille < 90 cm chez l'homme. Dans la population féminine, les chiffres correspondants sont respectivement de 5,5 % versus 2,5 % environ. Ces données suggèrent donc un risque plus ou moins doublé de maladies cardio-vasculaires chez les sujets obèses sans adiposité abdominale, comme cela avait déjà été observé pour le risque de diabète (voir ci-dessus). Une augmentation du risque est également observée chez les femmes en surpoids (IMC 25-29,9 kg/m²) avec un tour de taille normal, par comparaison aux femmes minces de référence, alors que semblable différence n'apparaît pas évidente dans le sexe masculin dans ce sous-groupe avec excès pondéral mais sans obésité [20]. Il faut cependant noter que les données rapportées dans la

publication de l'étude IDEA ne nous permettent pas d'identifier parfaitement les sujets avec un phénotype MHO, tel que défini dans notre article précédent [1].

d) Effets sur l'Intima Media Thickness (IMT) carotidienne

L'obésité s'accompagne d'une augmentation de l'IMT (« Intima Media Thickness ») carotidienne, un marqueur précoce de l'athérosclérose, dans différentes populations américaine, européenne ou asiatique [25-27]. Cette augmentation est liée positivement à la masse de tissu adipeux viscéral et négativement aux taux circulants d'adiponectine [25, 28]. La progression de l'IMT carotidienne, lors d'un suivi de 12 années, a été décrite comme la plus forte chez les femmes avec un tour de taille > 83 cm et un tour de hanches ≤ 98 cm, après ajustement pour les facteurs confondants, et inversement ($p = 0,003$) [29]. Chez les hommes, l'IMT carotidienne est significativement associée au tissu adipeux viscéral, même après ajustement pour la circonférence de la taille ou le rapport taille/hanches [30]. 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 MHO que chez les sujets obèses résistants à l'insuline : 0,79 mm versus 0,89 mm, respectivement, pour une valeur de 0,68 mm chez les sujets non obèses [31]. De même, dans une étude réalisée chez des femmes chinoises ménopausées avec un IMC > 25 kg/m², l'IMT carotidienne s'est avérée moins importante chez les sujets avec une circonférence de la taille < 80 cm, un rapport taille/hanches < 0,85 et une absence de syndrome métabolique (correspondant donc au profil MHO) que chez les femmes avec le même surpoids, mais avec les marqueurs de risque anthropométriques et métaboliques et ce, après ajustement pour divers facteurs potentiellement confondants [32]. Néanmoins, la présence d'une augmentation de l'IMT carotidienne a été objectivée en présence d'un phénotype MHO. Ainsi, une équipe italienne a rapporté que les femmes MHO ont une valeur d'IMT carotidienne intermédiaire (0,54 mm) entre celle des femmes obèses insulino-résistantes (0,59 mm) et celle des personnes témoins de poids normal (0,51 mm) et ce, de façon parallèle à l'évolution du profil métabolique [33].

e) Conclusions concernant le pronostic

Ces observations, dans l'ensemble et même s'il existe quelques discordances, 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 MHO 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 diabète et de complications cardio-vasculaires, y compris la mortalité [19]. Une attitude prudente serait donc de dire que les sujets MHO ont un risque moindre que les sujets obèses avec troubles métaboliques, mais tout de même plus élevé que la population générale [2, 33].

Prise en charge des sujets MHO

a) Généralités

La découverte de ce phénotype 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 et traiter l'obésité humaine, doit être interprété avec précaution. En effet, il existe manifestement de 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 [5]. Si l'on inclut les deux sous-populations dans un même essai clinique de prévention ou d'intervention, le mélange des deux effectifs (comparer des « pommes » et des « poires ») risque de rendre l'interprétation des données très problématique [34]. Par ailleurs, si les médecins praticiens et les patients sont de mieux en mieux informés quant au risque associé à l'obésité abdominale [35] et à l'importance de corriger l'adiposité viscérale pour améliorer le pronostic cardio-vasculaire [3, 36], les recommandations concernant la prise en charge des personnes avec un profil MHO sont quasi inexistantes.

Le taux de graisse hépatique, nettement plus bas que les sujets à risque métabolique et ce, pour un même niveau d'IMC, est un facteur déterminant du phénotype MHO [31], ainsi que nous l'avons discuté en détail dans un article précédent [1]. Dès lors, 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 [31]. D'une façon générale, le message clé est que les personnes avec un phénotype MHO devraient, avant tout, bénéficier de mesures hygiéno-diététiques, plutôt que d'envisager une quelconque intervention pharmacologique [37,38]. Ces mesures doivent, en première intention, veiller à éviter la progression vers un syndrome métabolique, notamment avec l'âge [4]. 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 [39,40] et une consommation régulière excessive d'alcool qui, non seulement contribue à l'excès de poids, mais aussi, en cas d'apport exagéré, réduit la sensibilité à l'insuline [41]. Ces deux toxicomanies pourraient donc contribuer à transformer un phénotype MHO en un phénotype métaboliquement anormal.

b) Exercice physique

Les personnes MHO, nous l'avons vu dans l'article précédent [1], sont déjà plus actives que les sujets obèses avec syndrome métabolique [42]. L'exercice physique, indépendamment de toute perte de poids, améliore la sensibilité à l'insuline [43]. 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 [44]. Il stimule le catabolisme et augmente les dépenses, via une activation de l'AMP-kinase, 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 [45]. Par ailleurs, un haut niveau d'entraînement cardio-respiratoire diminue les marqueurs de l'inflammation comme la concentration de la C-réactive protéine (CRP) [46], ce qui pourrait contribuer à réduire le taux de morbi-mortalité cardio-vasculaire, surtout s'il existe un syndrome métabolique associé à l'obésité [47].

Le rôle crucial de l'activité physique a été démontré aussi bien chez les sujets jeunes (enfants et adolescents) [48] que chez les personnes âgées, par exemple au-delà de 60 ans [49]. L'effet favorable existe indépendamment du niveau d'adiposité viscérale ou sous-cutanée [50] et peut être détecté même en l'absence de perte pondérale [51]. Il est donc indispensable de promouvoir une activité physique régulière, à tout âge, pour maintenir un profil métabolique aussi favorable que possible, malgré la présence d'une surcharge pondérale ou d'une obésité.

c) Régime alimentaire

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 strict pourrait s'avérer contre-productive chez les sujets MHO [2, 52]. En effet, ces individus sont prédisposés, de par leur profil de sensibilité à l'insuline conservée, 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 [53]. De plus, des régimes extrêmes (ou associés à des mesures pharmacologiques visant à réduire le poids drastiquement) pourraient avoir des effets hormono-métaboliques contraires [42]. 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 MHO [54]. Une autre étude, utilisant une restriction plus sévère (- 500-800 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 MHO [55]. Ces résultats, obtenus sur de petites séries, méritent certainement d'être vérifiés car ils pourraient 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 faire perdre du poids (souvent sans grand succès) chez ces sujets MHO, étant donné leur profil métabolique globalement favorable [2, 6]. La pratique régulière d'une activité physique de type endurance paraît donc être plus bénéfique chez les sujets MHO que la surveillance d'un régime alimentaire plus ou moins strict [38, 50,51].

Conclusion

Les sujets obèses avec un phénotype MHO ne sont pas rares, puisque les données de prévalence disponibles rapportent des pourcentages d'au moins 20 %, et davantage encore chez les femmes jeunes. Le pronostic des sujets MHO reste mal connu à long terme. Le risque cardio-métabolique semble faible, quoique modérément augmenté dans certaines études, y compris en ce qui concerne la morbi-mortalité cardio-vasculaire. 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 MHO [2].

Bibliographie

1.

1. Esser N, Paquot N, Scheen AJ (2009) Sujets « métaboliquement sains », bien qu'obèses. 1^{ère} partie : diagnostic, physiopathologie et prévalence. *Obésité 4* : sous presse.
2. Karelis AD (2008) Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 372 : 1281-1283
3. Beck E, Paquot N, Scheen AJ (2008) Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. 2^{ème} partie : Pronostic et prise en charge. *Obésité 3* : 280-285
4. Hayes L, Pearce MS, Unwin NC (2006) Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults. *Int J Obes* 30 : 970-976
5. Landsberg L (2008) Body fat distribution and cardiovascular risk. A tale of 2 sites. *Arch Intern Med* 168: 1607-1608
6. Colombo O, Villani S, Pinelli G, et al (2008) To treat or not to treat : comparison of different criteria used to determine whether weight loss is to be recommended. *Nutr J* 7 : 5
7. Jensen MD (2008) Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S57-S63
8. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al (2008) Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1039-1049
9. Demerath EW, Reed D, Rogers N, et al (2008). Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *Am J Clin Nutr* 88 : 1263-1271
10. Iacobellis G, Sharma AM (2007) Obesity and the heart : redefinition of the relationship. *Obesity Rev* 8 : 35-39
11. Livingston EH, Chandalia M, Abate N (2007) Do current body mass index criteria for obesity surgery reflect cardiovascular risk ? *Surg Obes Relat Dis* 3 : 577-585
12. Faintuch J, Marques PC, Bartolotto LA, et al (2008) Systemic inflammation and cardiovascular risk factors: are morbidly obese subjects different ? *Obes Surg* 18 : 854-862

13. Lois K, Young J, Kumar S (2008) Obesity; epiphenomenon or cause of metabolic syndrome ? *Int J Clin Pract* 62 : 932-938
14. Reaven G (2005) All obese are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab Vasc Dis Res* 2 : 105-112
15. Boorsma W, Snijder MB, Nijpels G, et al (2008) Body composition, insulin sensitivity, and cardiovascular disease profile in healthy Europeans. *Obesity* : Oct 16 [Epub ahead of print]
16. Ebinç H, Ozkurt ZN, Ebinç FA, Yilmaz M, Caglayan O (2008) Adiponectin and insulin resistance in obesity-related diseases. *J Int Med Res* 36 : 71-79
17. Basdevant A, Guy-Grand B (2004) *Médecine de l'obésité*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France,
18. Karelis AD, Fontaine J, Rabasa-Lhoret R, et al (2006) Psychological profile of the metabolically healthy but obese postmenopausal woman. *Diabetes Metab* 32 : 90-91
19. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al (2006) Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 2906-2912
20. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al (2007) 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* 116: 1942-1951
21. St-Pierre AC, Cantin B, Mauriège P, et al (2005) Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 172 : 1301-1305
22. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al (2004) Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women : a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 109 : 706-713
23. The DECODE Study Group (2008) Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes Relat Metab Disord* 32: 757-762
24. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al (2005) Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 28: 391-397
25. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, et al (2006) Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1677-1682

26. Kotsis VT, Stabouli SV, Papamichael CM, Zakopoulos NA (2006) Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity* 14 : 1708-1715
27. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S (2008) Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons. *Int Med* 47:143-149
28. Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, et al (2006) Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 : 2758-2762
29. Hassinen M, Lakka TA, Komulainen P, et al (2007) Association of waist and hip circumference with 12-year progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Int J Obes* 31 : 1406-1411
30. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, et al (2007) Visceral adipose tissue, a potential risk factor for carotid atherosclerosis: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Stroke* 38 : 2422-2429
31. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al (2008) Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 168 : 1609-1616
32. Yu RH, Ho SC, Ho SS, et al (2008) Association of general and abdominal obesities and metabolic syndrome with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese postmenopausal women. *Menopause* 15 : 185-192
33. Marini MA, Succuro E, Frontoni S, et al (2007) Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care* 30: 2145-2147
34. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R, et al (2004) Clinical markers for the identification of metabolically healthy but obese individuals (letter). *Diab Obes Metab* 6 : 456-457
35. Smith SC Jr, Haslam D (2007) Abdominal obesity, waist circumference and cardio-metabolic risk : awareness among primary care physicians, the general population and patients at risk – the Shape of the Nations survey. *Curr Med Res Opin* 23 : 29-47
36. Poirier P (2008) Targeting abdominal obesity in cardiology: can we be effective? *Can J Cardiol* 24 (Suppl D) : 13D-17D
37. Scheen AJ (2008) The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions ? (Editorial). *Exp Opin Invest Drugs* 17: 263-267

38. Scheen AJ (2004) Integrated approach to treatment and prevention. In :
Pharmacotherapy of obesity. Options and alternatives (Eds : Hofbauer K.G., Keller U.,
Boss O.), CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2004, 449-463
39. Magis D, Geronooz I, Scheen AJ (2002) Tabagisme, insulino-résistance et diabète de
type 2. *Rev Med Liège* 57 : 575-581
40. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J (2008) Consequences of smoking for body
weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 87 : 801-809
41. Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ (2003) Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré.
Rev Med Liège 58 : 501-507
42. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al (2001) What are the physical characteristics
associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in
postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 1020-1025
43. Scheen AJ, Paquot N (2001) Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs
de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège* 56 : 239-243
44. Freedland ES (2004) Role of a critical adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic
syndrome: implication of controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab*
(Lond) 1 : 12 doi:10.1186/1743-7075-1-12
45. Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, et al (2008) Association of cardiorespiratory
fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a
Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism* 57: 1293-1298
46. Hamer M (2007) The relative influences of fitness and fatness on inflammatory
factors. *Prev Med* 44: 3-11
47. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN (2004) Cardiorespiratory fitness attenuates the
effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in
men. *Arch Intern Med* 164: 1092-1097
48. Eisenmann JC (2007) Aerobic fitness, fatness and the metabolic syndrome in children
and adolescents. *Acta Paediatr* 96: 1723-1729
49. Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, et al (2007) Cardiorespiratory fitness and adiposity
as mortality predictors in older adults. *JAMA* 298: 2507-2516
50. Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, et al (2005) Cardiorespiratory fitness attenuates
metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men.
Diabetes Care 28: 895-901

51. Ekelund U, Franks PW, Sharp S, et al (2007) Increase in physical activity energy expenditure is associated with reduced metabolic risk independent of change in fatness and fitness. *Diabetes Care* 30: 2101-2106
52. Perseghin G (2008) Is a nutritional therapeutic approach unsuitable for metabolically healthy but obese women? *Diabetologia* 51: 1567-1569
53. Sims EA (2001) Are there persons who are obese, but metabolically healthy ? *Metabolism* 50 : 1499-1504
54. Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al (2006)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* 30: 1529-1534
55. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R (2008) Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 51: 1752-1754

Tableau 1 : Risque relatif (RR) de complications cardio-vasculaires (CV) chez les sujets en surpoids ou obèses avec un phénotype MHO versus les sujets témoins (sans excès de poids et métaboliquement normaux). Les résultats correspondent aux valeurs moyennes (intervalle de confiance à 95 %).

Etudes	Surpoids (25-29,9 kg/m ²)	Obésité (≥ 30 kg/m ²)
Etude américaine (Meigs 2006) [19]		
Hommes et femmes		
Sensibilité à l'insuline normale	1,25 (0,86-1,81)	1,42 (0,87-2,33)
Sans syndrome métabolique (ATP III)	1,30 (0,89-1,90)	1,48 (0,87-2,55)
Etude américaine (Katzmarzyk 2005) [24]		
Hommes		
Sans syndrome métabolique (ATP III)	1,27 (0,83-1,94)	2,70 (1,40-5,19)
Après ajustement pour « fitness »	1,00 (0,65-1,54)	1,59 (0,81-3,12)
Etude américaine WISE (Kip 2004) [22]		
Femmes		
Sans syndrome métabolique (ATP III)	0,76 (0,23-2,56)	0,74 (0,19-2,84)
Etude canadienne (St-Pierre 2005) [21]		
Hommes		
≤ 2 anomalies métaboliques	1,01 (0,70-1,45)	1,53 (0,79-3,00)
Etude européenne (Decode 2008) [23]		
Hommes et femmes		
Adiposité abdominale avec		
≤ 1 anomalie métabolique (*)		
Hommes	1,45	(1,01-2,08)
Femmes	1,19	(0,59-2,40)

(*) Pas de discrimination entre sujets avec surpoids et sujets avec obésité dans cette étude.