

Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Seconde partie : pronostic et prise en charge

E. Beck¹, N. Paquot^{1,2}, A.J. Scheen^{1,2,3}

¹ Service de diabétologie, de nutrition et des maladies métaboliques, département de médecine, CHU Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique

² Université de Liège, 9, place du 20-Août, B-4000 Liège, Belgique

³ Unité de pharmacologie clinique, département de médecine, CHU Sart-Tilman, B-4000 Liège, Belgique

Résumé : Les personnes non obèses « métaboliquement anormales » (MONW) sont rarement dépistées en raison d'un poids corporel faussement rassurant. Elles présentent pourtant bon nombre de marqueurs du syndrome métabolique, connus pour être associés à un risque accru de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de mortalité. Cet article vise à évaluer les conséquences cliniques auxquelles sont exposées les personnes MONW et à décrire les grands principes de la prise en charge thérapeutique de ce syndrome.

Mots clés : Insulinorésistance - MONW - Obésité - Risque cardiovasculaire - Syndrome métabolique

Metabolically obese normal-weight subjects. Part two: prognosis and management

Abstract: Metabolically obese normal-weight (MONW) individuals are frequently not detected because of a falsely reassuring body weight. However, they have most of the metabolic syndrome markers known to be associated with a higher risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease and mortality. The present review paper aims to describe the clinical consequences to which MONW people are exposed and the main principles of managing this syndrome.

Keywords: Cardiovascular risk - Insulin resistance -Metabolic syndrome - MONW - Obesity

Introduction

Comme nous l'avons rappelé dans un article précédent [1], il existe un sous-groupe d'individus de poids normal, mais présentant des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité : dans la littérature anglo-saxonne, ces sujets sont appelés « MONW » (*metabolically obese normal-weight*) [2,3]. Ces personnes qui ont un phénotype MONW présentent, au moins en partie, les mêmes facteurs de risque pour le développement de l'athérosclérose que les personnes obèses [4,5]. Dès lors, l'hypothèse a été émise qu'ils pourraient aussi être à risque de développer des maladies cardiovasculaires ou d'autres pathologies habituellement associées à l'obésité abdominale comme le diabète de type 2 [1-3]. Cependant, les 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.

Nous avons décrit, dans un premier article, les marqueurs conduisant au diagnostic de MONW, la physiopathologie de ce phénotype original et sa prévalence estimée dans quelques grandes études réalisées dans différentes populations [1]. Dans le présent article, nous décrirons le pronostic de ces sujets confrontés à divers facteurs de risque et les grands principes de la prise en charge de ce syndrome MONW.

Pronostic

Les sujets MONW sont exposés aux complications métaboliques associées à ce que d'aucuns appellent l'« adiposopathie » [4,5]. Ainsi, ils ont un risque plus élevé de diabète de type 2 (7,7 % des MONW versus 1,2 % des sujets témoins) et de maladies cardiovasculaires (12,8 % versus 5,1 %) [3]. Le lien entre ces complications et le syndrome MONW est vraisemblablement analogue à celui bien documenté dans la problématique de l'obésité abdominale [4,5]. Ainsi, comme déjà commenté dans l'article précédent sur la physiopathologie de ce syndrome [1], la résistance à l'insuline, liée principalement à la localisation centrale de la graisse, peut contribuer à la

pathogénie des nombreux désordres observés, y compris en l'absence d'obésité [2,3]. Selon les études, l'augmentation du risque de maladies cardiovasculaires en relation avec la présence d'un syndrome métabolique, sans tenir compte de l'indice de masse corporelle (IMC), varie de 30 à 400 % [6] ; cette variabilité importante peut s'expliquer notamment par le type de population étudiée, la définition du syndrome métabolique prise en compte et la longueur du suivi réalisé. Nous décrirons quelques données fragmentaires de la littérature obtenues plus particulièrement chez les individus, dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m² (Tableau 1).

Tableau 1 : Risque relatif de développer des complications chez des individus avec un IMC inférieur à 25 kg/m² mais MONW, par comparaison à des personnes témoins de poids normal et sans troubles métaboliques

Etudes Auteurs [référence]	Marqueur de risque	Type de complications	Risque relatif
Meigs et al. [7]	SM NCEP-ATP III	Diabète de type 2 Événements CV	3,97 3,01
Katzmarzyk et al. [8]	SM NCEP-ATP III	Mortalité CV	1,60 (NS)
Wei et al. [9]	Faible aptitude physique	Mortalité CV Mortalité totale	1,7 1,6
Saint-Pierre et al. [10]	3-4 marqueurs IR 5-7 marqueurs IR	Événements coronariens Événements coronariens	1,39 (NS) 3,01
DECODE [11]	2 marqueurs SM	Mortalité CV (hommes) Mortalité CV (femmes)	1,60 2,41
Fontbonne et al. [12]	Pression diastolique >100 mmHg ^a Cholestérol total >5,42 mmol/l ^a	Mortalité coronarienne Mortalité coronarienne	~6 ~1,7
Empana et al. [13]	Diamètre sagittal abdominal élevé	Infarctus non mortel Mort subite	1,0 (NS) 3,00
Yusuf et al. [17]	Rapport T/H accru	Infarctus myocarde	~2,5
Balkau et al. [16]	TT (+9,3 cm)	Diabète (hommes) Diabète (femmes) Événements CV (hommes) Événements CV (femmes)	1,27 1,43 1,10 1,15

SM : syndrome métabolique ; IR : insulinorésistance ; T/H : taille/hanches ; TT : tour de taille ; CV : cardiovasculaire ; toutes les valeurs sont statistiquement significatives par rapport au risque basai des sujets témoins, sauf indication NS. ^a À noter que ces deux paramètres ne font pas partie des marqueurs classiques du syndrome métabolique (SM).

Études nord-américaines

Parmi 1 056 sujets américains ayant un IMC inférieur à 25 kg/m², la présence d'un syndrome métabolique (7 % de cette cohorte) donne un risque relatif (RR) de développer un diabète de 3,97 ($p<0,01$) et de présenter des événements cardiovasculaires de 3,01 ($p<0,0002$), après ajustement pour les covariables classiquement prises en compte [7]. Dans une autre cohorte américaine de 7 505 sujets de poids normal, 4,7 % présentent un syndrome métabolique ; ce dernier confère un RR ajusté de mortalité cardiovasculaire de 1,60, non significatif cependant, en raison d'un nombre relativement faible d'événements [8].

Dans une cohorte de 10 623 hommes ayant un IMC de moins de 25 kg/m², le RR de décès par maladie cardiovasculaire est significativement augmenté en présence d'hypertension artérielle (RR=2,1) ou de diabète (RR=1,5), deux marqueurs bien connus qui entrent dans la définition du syndrome métabolique, mais aussi de faible aptitude physique (RR=1,7), et ce, même après ajustement et analyse multivariée [9]. De façon intéressante, dans cette étude, le faible niveau d'activité physique est également associé à un RR accru de mortalité totale (RR=1,6), plus élevé que celui associé à l'hypertension (RR=1,5) ou au diabète (RR=1,3).

Dans la Quebec Heart Study, parmi les 719 hommes de poids normal, 6,1 % ont cinq à sept marqueurs d'insulinorésistance (sur un total de sept) à l'inclusion, ce qui leur donne un RR de coronaropathie ischémique de 3,01 ; 22,7 % des sujets de cette cohorte ont trois à quatre marqueurs d'insulinorésistance, avec un RR de 1,39 par comparaison au risque d'une population sans facteurs de risque métabolique, après ajustement pour l'âge, le tabagisme et les différentes médications [10].

Études européennes

L'enquête multicentrique DECODE a inclus 7 782 hommes et 7 739 femmes, âgés de 30 à 89 ans, recrutés dans neuf pays européens [11]. Les sujets non obèses ayant au moins deux facteurs de risque métabolique ne sont pas rares, soit 20,3 % des hommes et 9,5 % des femmes ; la présence d'au moins trois facteurs de risque est cependant exceptionnelle dans cette population.

Les individus qui ont deux facteurs de risque sont exposés à un risque accru de décès cardiovasculaire évalué après un suivi médian de 8,5 années : chez les hommes, le RR est de 1,60 [1,12-2,30] et, chez les femmes, il est encore plus élevé atteignant 2,41 [1,09-5,33]. Ces valeurs sont certes plus basses que celles observées chez les personnes ayant un vrai syndrome métabolique, défini selon l'International Diabetes Federation dans cette étude européenne, mais sont néanmoins significativement accrues (+60 % chez les hommes et +141 % chez les femmes) par rapport au risque de base rapporté chez les sujets non obèses métaboliquement normaux.

Études françaises

Dans la célèbre étude « Paris Prospective Study », réalisée chez plus de 7 000 hommes âgés de 43 à 54 ans, si l'on prend en considération les sujets avec un IMC de moins de 26 kg/m², le risque de mortalité coronarienne est particulièrement élevé chez ceux qui ont une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 100 mmHg : l'incidence est multipliée par 6 environ par rapport à ceux dont la pression diastolique est inférieure à 100 mmHg ; la pression diastolique élevée s'avère plus prédictive dans cette catégorie de sujets de poids normal que dans celle des personnes ayant un IMC supérieur à 26 kg/m² où l'incidence de la mortalité coronarienne est multipliée par 3 seulement [12]. C'est l'inverse pour les niveaux de glycémie ou d'insulinémie à jeun qui jouent un rôle délétère évident chez les sujets ayant une surcharge pondérale, alors que les élévations de la glycémie et de l'insulinémie basales n'apparaissent pas associées à une augmentation de la mortalité coronarienne chez les sujets avec un IMC inférieur à 26 kg/m². Dans la même cohorte, il a été rapporté plus récemment que, parmi les hommes dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m², ceux ayant un diamètre abdominal sagittal accru (tertile supérieur, marqueur de l'adiposité abdominale) ont un risque augmenté de mort subite (RR ajusté égal à 3) ; mais, de façon quelque peu étonnante, ce n'est pas vrai pour l'infarctus myocardique mortel [13].

Dans une grande enquête française comportant plus de 62 000 personnes, âgées de 40 ans et plus, volontaires pour un bilan de santé dans la région parisienne, la présence du syndrome métabolique (défini selon le NCEP-ATP III) a été observée chez 11,8 % des hommes et 7,6 % des femmes [14]. Après un suivi moyen de 3,6 années, le RR de mortalité (toutes causes) lié au syndrome métabolique, après ajustement sur l'âge, est de 1,82 chez les hommes et 1,80 chez les femmes. Lorsqu'on ajuste sur la plupart des autres facteurs confondants connus pour influencer la mortalité, l'excès de risque reste très significatif (RR=1,69). Hélas, l'article ne rapporte pas spécifiquement les données des sujets de poids normal (IMC<25 kg/m²).

Méta-analyse et enquêtes mondiales

Une méta-analyse des études prospectives publiées en 1998-2004 révèle un RR de 1,65 (IC 95 % : [1,38-1,99]) pour les maladies cardiovasculaires chez les personnes avec un syndrome métabolique défini selon le NCEP-ATP III [15]. Il est estimé que la fraction de morbidité cardiovasculaire dans la population attribuable au syndrome métabolique est de 12-17 %, alors que la valeur correspondante pour la mortalité globale est de 6-7 %. Hélas, cette méta-analyse ne distingue pas les sujets, ayant un syndrome métabolique, de poids normal, en surpoids ou obèses.

Dans la grande enquête épidémiologique IDEA sur plus de 168 000 personnes, la fréquence de complications cardiométraboliques augmente progressivement, et très significativement, en fonction du tour de taille, même chez les individus ayant un IMC inférieur à 25 kg/m² [16]. Ainsi, chez les hommes de poids normal, toute augmentation de la circonférence de la taille de 9,3 cm (un écart-type) est associée à un accroissement du risque de diabète (RR=1,27 ; p<0,001) et de maladies cardiovasculaires (RR=1,10 ; p<0,001). De même, chez les femmes de poids normal, la même augmentation de la circonférence de la taille est associée à un accroissement du risque de diabète (RR=1,43 ; p<0,001) et de maladies cardiovasculaires (RR=1,15 ; p<0,001).

Enfin, dans l'étude mondiale 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 [17]. De façon intéressante, même dans la gamme d'IMC de 20 à 25 kg/m², le RR de présenter un infarctus est multiplié par environ 2,5 dans le quintile avec le rapport « taille/hanches » le plus élevé par rapport

au quintile avec le rapport le plus bas.

Même si on ne dispose pas encore d'études épidémiologiques ni de statistiques de morbidité spécifiquement dans la population MONW, il est important de diagnostiquer ce syndrome suffisamment tôt, de façon à proposer des stratégies préventives et de prise en charge précocement.

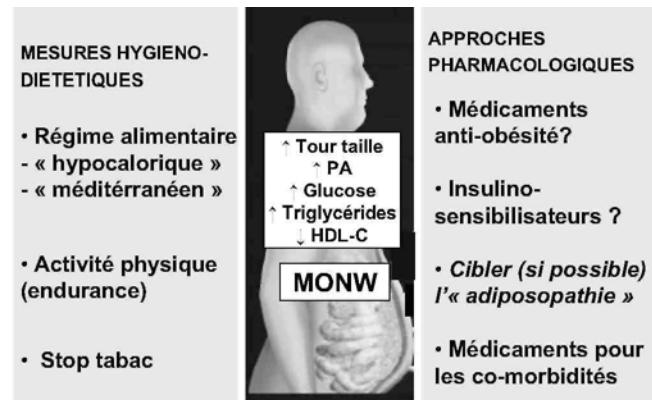
Prise en charge

En général, les sujets MONW sont plus jeunes et plus réactifs au régime et à l'exercice physique que les patients obèses qui ont leur pathologie bien établie. Ils présentent une réponse plus favorable à la restriction calorique [3]. Ces observations encourageantes doivent inciter à proposer une prise en charge optimale de ces personnes à risque (Fig. 1).

Les mesures hygiénodiététiques 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 [18-21]. Elles permettent la prévention du passage de l'intolérance au glucose au diabète de type 2 et la progression de cette maladie [22]. 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 ce syndrome et l'obésité abdominale reposent sur le même substratum physiopathologique [1].

On pourrait également faire appel à des approches pharmacologiques. Cependant, les recommandations actuelles ne conseillent pas d'utiliser un agent pharmacologique en plus des mesures hygiénodiététiques chez les patients dont l'IMC est inférieur à 27 kg/m² [23].

Fig. 1 : Proposition générale de prise en charge des personnes MONW, privilégiant les mesures hygiénodiététiques, complétées si nécessaire par des approches pharmacologiques ciblées



Mesures hygiénodiététiques

La base du traitement repose sur la combinaison d'une pratique régulière d'une activité physique et d'un régime alimentaire de type méditerranéen [20,21]. En effet, ces modifications du style de vie peuvent influencer favorablement les caractéristiques phénotypiques associées à un défaut de sensibilité à l'insuline (augmentation de la graisse abdominale et faible niveau d'activité physique) des patients MONW [1-3]. Il est important d'arrêter le tabagisme qui diminue la sensibilité à l'insuline, aggrave le risque cardiométabolique et accélère les processus athéro-thrombotiques [24]. La nécessité d'une perte pondérale, par une restriction alimentaire stricte, est moins importante que chez les individus obèses puisque les sujets MONW, par définition, n'ont pas d'excès pondéral marqué [25].

Un régime alimentaire restreint en calories peut, néanmoins, contribuer à diminuer la masse grasse viscérale accrue chez les sujets MONW [1-3]. De plus, le régime est probablement utile pour prévenir un gain de poids ultérieur, qui pourrait encore augmenter la résistance à l'insuline et accentuer le syndrome métabolique [26]. Le régime alimentaire idéal paraît être le « régime méditerranéen » qui privilégie les fruits, les légumes, l'huile

d'olive et les viandes blanches [27]. Des modifications qualitatives de l'alimentation, au-delà de la répartition classique des macronutriments, pourraient également exercer des effets favorables dans la prise en charge des personnes présentant un syndrome métabolique [28], y compris sans doute pour les sujets MONW.

L'exercice physique joue un rôle essentiel dans l'approche thérapeutique des individus MONW qui, le plus souvent, sont relativement sédentaires [1-3]. Il est conseillé de pratiquer au moins 30 minutes d'exercice d'endurance par jour, au moins cinq fois par semaine [29,30]. En effet, l'entraînement physique des sujets sédentaires permet de réduire considérablement le risque cardiovasculaire ; cet effet résulte essentiellement d'une amélioration des facteurs de risque métabolique en relation avec l'insulinorésistance [31]. La pratique régulière d'une activité physique de type aérobie est particulièrement recommandée chez les enfants et les adolescents. On sait, en effet, que les sujets jeunes MONW sont souvent sédentaires, et il a été rapporté qu'un entraînement en endurance permet de limiter l'apparition ou la progression des marqueurs de risque métabolique dans cette tranche d'âge [32].

Traitements médicamenteux

Le traitement pharmacologique est habituellement considéré comme une aide supplémentaire lorsque le régime et l'activité physique ne suffisent pas [33]. Il n'existe, cependant, à ce jour, aucune approche pharmacologique qui ait été testée et validée chez les patients MONW. Au vu de la physiopathologie du syndrome expliquée précédemment, il convient sans doute de se focaliser quand même sur une certaine perte de poids (capable de réduire la masse grasse viscérale) et sur la sensibilité à l'insuline (susceptible d'améliorer les troubles métaboliques associés). Aucun médicament destiné à faciliter la perte de poids (connus sous le label « médicaments antiobésité » : orlistat, sibutramine) n'a l'indication officielle chez les personnes dont l'IMC est inférieur à 27 kg/m^2 , faute d'études réalisées dans ce sous-groupe [34]. Pourtant, ces médicaments pourraient exercer des effets métaboliques favorables, indépendamment de la perte de poids qu'ils peuvent entraîner [35].

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 [36].

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 insulino-sensibilisateur [37]. 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 atteint de syndrome métabolique, devrait 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 [18]. Enfin, il n'est pas exclu que certains médicaments contre l'obésité puissent être, un jour, utilisés chez les patients MONW, bien entendu en complément des mesures hygiénodiététiques [33], pour cibler davantage l'adiposopathie viscérale que la masse grasse corporelle totale proprement dite [38].

Conclusion

Les personnes MONW sont exposées, dans une certaine mesure, aux facteurs de risque du syndrome métabolique au même titre que les sujets présentant une obésité abdominale. 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 ou quasi normal. La prise en charge doit être multifactorielle, en privilégiant les mesures hygiénodiététiques, mais en n'oubliant pas de traiter spécifiquement les éventuelles comorbidités déjà présentes.

Références

1. Beck E, Scheen AJ (2008) Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Première partie : diagnostic, physiopathologie et prévalence. *Obésité* 3: 184-93
2. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S (1998) The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-713
3. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Peronnet F (2007) Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 4-12

4. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444: 875-80
5. 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: 1039-49
6. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28: 2289-304 and *Diabetologia* 48: 1684-99
7. 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: 2906-12
8. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al. (2005) Metabolic syndrome, obesity and mortality. Impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 28: 391-7
9. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. (1999) Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight and obese men. *JAMA* 282: 1547-53
10. Saint-Pierre AC, Cantin B, Maurège P, et al. (2005) Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 172: 1301-5
11. 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* 32: 757-62
12. Fontbonne AM, Tchobroutsky G, Eschwege E, et al. (1988) Coronary heart disease mortality risk: plasma insulin level is a more sensitive marker than hypertension or abnormal glucose tolerance in overweight males. The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 12: 557-65
13. Empana JP, Ducimetière P, Charles MA, Jouven X (2004) Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 110: 2781-5
14. Guize L, Thomas F, Pannier B, et al. (2006) Syndrome métabolique : prévalence, marqueurs de risque associés et mortalité dans une population française de 62 000 sujets. *Bull Acad Natl Med* 190: 685-700
15. Ford ES (2005) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of the evidence. *Diabetes Care* 28: 1769-78
16. 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: 1942-51
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366: 1640-9
18. Scheen AJ (2004) Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 29: 31-45
19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112: 2735-52
20. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673-9
21. Basdevant A, Laville M, Ziegler O (1998) Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités. *Diab Metab* 24(Suppl 2): 1-48
22. Scheen AJ (2007) Diabetes, obesity and metabolic syndrome. In: Meckling KA (ed) Nutrient-drug interactions. CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, FL, US, pp. 1-30
23. Scheen AJ (2007) Nutritional counseling for overweight patients and patients with metabolic syndrome. In: Perk J, Mathes P, Gohlke H, et al. (eds) Cardiovascular prevention and rehabilitation. Springer-Verlag, London, UK, pp. 201-11
24. 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: 801-9
25. 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 [Epub ahead of print]
26. Feldeisen SE, Tucker KL (2007) Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 46-60
27. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D (2007) Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 51: 1268-74

28. Minich DM, Bland JS (2008) Dietary management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. *Nutr Rev* 66: 429-44
29. Scheen AJ, Paquot N (2001) Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 56: 239-43
30. Lakka TA, Laaksonen DE (2007) Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 76-88
31. Gill JM, Malkova D (2006) Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)* 110: 409-25
32. DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE (2007) Aerobic fitness attenuates the metabolic syndrome score in normal-weight, at-risk-for-overweight, and overweight children. *Pediatrics* 120: e1262-e8
33. Scheen AJ (2008) The future of obesity: new drugs versus lifestyle interventions? *Exp Opin Invest Drugs* 17: 263-7
34. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. (2007) Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 335: 1194-9
35. Scheen AJ, Paquot N (2007) Pharmacological treatment of obesity, food intake and reversal of metabolic disorders. *Curr Nutr Food Sci* 3: 123-33
36. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, BIGPRO Study Group (1994) The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. *Diabetes Care* 19: 920-6
37. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. (2002) Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2784-91
38. Bays H, Dujovne CA (2006) Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. *Curr Atheroscler Rep* 8: 144-56