

Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Première partie : diagnostic, physiopathologie et prévalence

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

¹ Service de diabétologie, nutrition et 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 : L'obésité, notamment abdominale, est le facteur de risque principal du syndrome métabolique. Cependant, il existe manifestement des personnes non obèses qui sont métaboliquement anormales et, donc, vraisemblablement exposées à un risque accru de complications cardio-vasculaires. Cet article vise à présenter les éléments conduisant au diagnostic du syndrome MONW (*metabolically obese normal-weight*), à tenter d'en cerner l'étiopathogénie et de mieux comprendre sa physiopathologie et, enfin, à analyser la prévalence de ce syndrome dans différentes populations.

Mots clés : Adiposité viscérale - Insulinorésistance -MONW - Obésité - Syndrome métabolique

Metabolically obese normal-weight subjects. Part One: diagnosis, pathophysiology and prevalence

Abstract: Obesity, particularly abdominal obesity, is the main risk factor for metabolic syndrome. However, some non-obese individuals are metabolically abnormal and therefore probably have an increased risk of cardiovascular disease. The present review paper aims to describe the main characteristics of the metabolically obese normal-weight (MONW) syndrome, analyse its etiopathogenesis and pathophysiology and, finally, assess its prevalence in various populations.

Keywords: Insulin resistance - Metabolic syndrome -MONW - Obesity - Visceral adiposity

Introduction

L'obésité, surtout dans sa forme abdominale, et le syndrome métabolique sont étroitement liés et prédisposent, tous les deux, aux maladies cardiovasculaires [1,2].

L'obésité abdominale est estimée, en clinique, par la mesure de la circonférence abdominale (valeurs normales : inférieures à 80 cm chez la femme et inférieures à 94 cm chez l'homme dans la population caucasienne [3]). Le syndrome métabolique est défini, selon les critères du « National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III » (NCEP-ATP III), par au moins trois des cinq critères suivants : tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme ou supérieur à 102 cm chez l'homme, pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg, glycémie à jeun supérieure ou égale à 100 mg/dl, triglycérides plasmatiques supérieurs ou égaux à 150 mg/dl et cholestérol HDL inférieur à 50 mg/dl chez la femme ou inférieur à 40 mg/dl chez l'homme [4]. Cette définition a été revue par l'« International Diabetes Federation » (IDF) [3], qui a imposé, comme prérequis, un tour de taille accru (mais avec un seuil revu à la baisse pour la population européenne, soit >80 cm chez la femme et >94 cm chez l'homme), auquel doit s'ajouter la présence d'au moins deux des autres facteurs repris dans la définition du NCEP-ATP III.

De façon intéressante, il existe un sous-groupe d'individus de corpulence normale, mais présentant des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité que l'on appelle, dans la littérature anglo-saxonne, « MONW » (*metabolically obese normal-weight*) [5]. L'existence de ce groupe de sujets métaboliquement obèses, mais de poids normal ou à peine augmenté, a été décrite pour la première fois au début des années 1980 par Ruderman et al. [6,7] et remise en exergue par le même groupe en 1998 [8]. Les sujets ayant un phénotype MONW présenteraient, au moins en partie, les mêmes facteurs de risque de développement de l'athérosclérose que les personnes obèses [9]. 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,

comme le diabète de type 2 [10]. Cependant, ces sujets MONW pourraient échapper à la détection des facteurs de risque cardiométaboliques et ne pas bénéficier de programmes adéquats de prévention et de traitement du fait d'un poids corporel, normal ou à peine augmenté, faussement rassurant [5].

Dans ce premier article, nous analyserons successivement les marqueurs conduisant au diagnostic de MONW, la physiopathologie de ce phénotype et sa prévalence dans différentes populations. Dans un second article, nous tenterons d'évaluer le pronostic de ces personnes MONW et nous décrirons les grands principes de leur prise en charge.

Diagnostic

La définition la plus commune du MONW repose sur deux critères, la présence d'un syndrome métabolique et d'un indice de masse corporelle (IMC) normal ($< 25 \text{ kg/m}^2$) ou à peine augmenté ($< 27 \text{ kg/m}^2$) [5]. En 1998, Ruderman et al. [7] ont proposé un score basé sur 22 caractéristiques pour identifier les sujets MONW (Tableau 1). Le syndrome MONW est retenu lorsque le score global est supérieur ou égal à 7. Cette approche a l'intérêt de prendre en compte, en tentant de les pondérer, les principaux facteurs qui peuvent conforter le diagnostic de MONW. Force est cependant de reconnaître que ce score n'est guère utilisé, que ce soit en routine clinique ou même lors des études récentes consacrées au MONW [10]. En pratique, le diagnostic peut être suspecté, puis confirmé, sur la base d'éléments anamnestiques, cliniques et biologiques.

Tableau 1 : Échelle de score proposée pour poser le diagnostic de syndrome MONW (adapté de [8]). Un score égal ou supérieur à 7 identifie les sujets MONW

Paramètres	Points
Comorbidités ou anomalies biochimiques	
Hyperglycémie	
Diabète de type 2	4
Diminution de la tolérance au glucose (HGPO)	4
Diabète gestationnel	3
Hyperglycémie modérée à jeun (110-125 mg/dl)	2
Hypertriglycéridémie (à jeun)	
Triglycérides $> 150 \text{ mg/dl} / \text{HDL}$	3
cholestérol $< 35 \text{ mg/dl}$	
Triglycérides $> 150 \text{ mg/dl}$	2
Triglycérides $> 100-150 \text{ mg/dl}$	1
Hypertension artérielle essentielle	
Pression artérielle $> 140/90 \text{ mmHg}$	2
Pression artérielle $> 125-140/85-90 \text{ mmHg}$	1
Autres	
Acide urique ($> 8 \text{ mg/dl}$)	2
Ovaires polykystiques	4
Pathologie coronarienne précoce (avant 60 ans)	3
Histoire familiale positive (parents du premier degré)	
Diabète de type 2 ou intolérance au glucose	3
Hypertension artérielle essentielle (avant 60 ans)	2
Hypertriglycéridémie	3
Pathologie coronarienne précoce (avant 60 ans)	2
Présence de facteurs prédisposants	
Petit poids de naissance ($< 2,5 \text{ kg}$)	2
Inactivité physique ($< 90 \text{ min d'exercice en aérobie/semaine}$)	2
Groupe ethnique (classé selon le niveau de risque)	1 à 3
Présence d'obésité modérée ou centrale	
Gain de poids : après 18 ans (femmes) ou 21 ans (hommes)	
$> 4 \text{ kg}$, $> 8 \text{ kg}$ ou $> 12 \text{ kg}$	Respectivement 1, 2 ou 3
IMC : [23-25] ou [25-27 kg/m^2]	1 ou 2
Tour de taille	
[73,1-76,2 cm] ou $> 76,2 \text{ cm}$ (femmes)	1 ou 2
[86,4-91,4 cm] ou $> 91,4 \text{ cm}$ (hommes)	1 ou 2

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale.

Anamnèse

Antécédents familiaux

Une histoire familiale positive de diabète de type 2 et d'obésité a été décrite plus fréquemment chez les personnes MONW que chez les individus témoins, mais il faut être prudent avant de conclure en raison du faible effectif des séries étudiées [7]. Il en est de même en ce qui concerne les antécédents familiaux d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires. Ces observations sont intéressantes, puisque ces différentes pathologies sont connues pour avoir une transmission polygénique et être associées à une insulinorésistance [1,2].

Antécédents personnels

Les sujets avec une histoire personnelle de petit poids de naissance sont également à risque de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte ainsi qu'un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires. L'explication proposée fait appel à la théorie du phénotype d'épargne [11]. Le petit poids de naissance, pour l'âge gestationnel, est le reflet d'un retard de croissance in utero, généralement associé à un sous-développement placentaire. Cette situation favorise une adaptation métabolique dans la vie fœtale qui persiste dans l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte. Il en résulte une facilitation du stockage énergétique (expliquant le rebond pondéral dans l'enfance) qui peut conduire à un excès de poids (éventuellement contrôlé par un régime restrictif en cas de MONW) et à un syndrome métabolique [11]. Le rôle exact de cette problématique pour expliquer le phénotype MONW reste cependant mal connu [8,10].

Habitudes de vie

Les habitudes de vie concernent essentiellement l'activité physique, l'alimentation et, éventuellement, le tabagisme. Les sujets MONW ont généralement un comportement de type sédentaire [12]. Le niveau d'activité physique réduit peut se traduire par une faible capacité aérobique maximale [7,13]. Ce manque d'exercice physique explique, en bonne partie, le déficit de masse maigre (masse musculaire) et l'augmentation relative de masse grasse. Au-delà de la problématique de *fatness* relative, ces personnes sont donc également confrontées à un manque de *fitness*. Une analyse récente de l'étude européenne EGIR-RISC a montré une excellente corrélation entre la sensibilité à l'insuline (mesurée par un « glucose clamp ») et le niveau global d'activité physique dans les deux sexes [14]. Cette relation persiste de façon atténuée, après ajustement pour l'IMC et la circonférence abdominale, et reste très significative même dans les niveaux d'activité les plus faibles.

Le comportement alimentaire des sujets MONW mériterait d'être mieux évalué [12,13]. Il n'est pas exclu qu'à défaut de différences quantitatives, des différences qualitatives puissent être mises en évidence avec, d'une façon générale, une alimentation moins saine, notamment plus riches en graisses saturées et contenant moins de fibres [15]. Un apport régulier et excessif en sucres simples pourrait également contribuer à entretenir un hyperinsulinisme [16].

Le tabagisme est connu pour aggraver l'insulinorésistance [17]. Or, il facilite également le maintien d'un poids normal face à un apport calorique relativement excessif, en augmentant les dépenses énergétiques. Dès lors, en combinant ces deux mécanismes, un tabagisme important pourrait favoriser le phénotype MONW.

Clinique

Poids et circonférence abdominale

Bien que, par définition, les sujets MONW aient un IMC normal ou à peine augmenté, il peut être important de tenir compte de la cinétique d'évolution du poids au cours des dernières années ou derniers mois, en particulier chez des personnes qui ont un IMC à la limite supérieure. Même dans une gamme de poids normal, une prise de poids de seulement quelques kilogrammes pourrait contribuer à la survenue d'une certaine insulinorésistance et d'anomalies métaboliques associées [18,19].

Même si les sujets MONW ont un poids normal ou quasi normal, ils présentent souvent une certaine adiposité abdominale qui augmente d'ailleurs avec l'âge [8,10]. Le marqueur clinique le plus simple est le tour de taille qui est augmenté, tant chez les hommes (> 94 ou > 102 cm) que chez les femmes (> 80 ou > 88 cm), selon que l'on considère les critères de l'IDF ou du NCEP-ATP III, respectivement [20]. Néanmoins, Reaven et son équipe les concepteurs même du « syndrome X », continuent à contester l'apport réel de la mesure de la circonférence de la

taille par rapport à la seule mesure de l'IMC pour l'estimation de l'insulinorésistance ou comme marqueur du syndrome métabolique [21].

Composition corporelle

L'estimation de la composition corporelle montre que les individus MONW sont plus « gras » que les sujets témoins avec, par exemple, une augmentation des plis adipeux cutanés après ajustement pour l'IMC [13] ou une augmentation de la masse grasse totale évaluée par absorptiométrie biphotonique [12]. Il a été montré dans l'étude prospective parisienne que ces paramètres, estimant la composition corporelle, sont associés à un risque accru de morbidité, notamment coronarienne [22]. Inversement, la masse maigre, notamment la masse musculaire quantifiée par absorptiométrie biphotonique au niveau des jambes, est relativement déficiente par rapport à la masse grasse chez les sujets MONW [23,24].

La simple mesure de la circonférence abdominale permet de suspecter, sans pouvoir cependant le démontrer réellement, un excès de tissu adipeux viscéral [20]. Celui-ci peut être quantifié par la réalisation d'un « CT-scan » (coupe transversale en L4/L5) ou d'une résonance magnétique nucléaire abdominale [25]. Ces examens permettent de discriminer la graisse sous-cutanée et la graisse périviscérale, mais aussi d'estimer l'éventuelle stéatose hépatique, fréquemment associée à un état d'insulinorésistance [26,27]. La masse grasse viscérale est significativement accrue en présence d'un MONW [12] et corrélée aux anomalies métaboliques, comme l'insulinorésistance et l'hypertriglycéridémie [28].

Ces mesures ne sont cependant pas habituellement réalisées en routine, mais sont très utiles en recherche clinique.

Pression artérielle

La pression artérielle est généralement plus élevée chez les sujets MONW que chez les sujets témoins [10]. Rappelons que cette augmentation de la pression artérielle, fût-elle modérée ($> 130/85$ mmHg), fait partie des cinq paramètres caractérisant le syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III ou de l>IDF [3,4]. Dès lors, l'objectivation d'une pression artérielle, quelque peu élevée, doit faire rechercher la présence d'autres facteurs de risque métabolique, même en l'absence d'obésité et, a fortiori, s'il existe une certaine adiposité abdominale.

Biologie

Sensibilité à l'insuline

Le sujet MONW est caractérisé par un déficit de sensibilité à l'insuline. Le marqueur biologique le plus simple est l'élévation de l'insulinémie à jeun en regard de la glycémie. L'évaluation peut être affinée par le calcul de l'indice HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) ou encore par l'indice QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) [29]. Il a été rapporté, dans une population MONW japonaise, que ce dernier indice est significativement abaissé par rapport à une population témoin [30]. Le *gold standard*, pour évaluer l'insulinorésistance, est la méthode du clamp euglycémique hyperinsulinémique, technique qui ne peut cependant pas être appliquée en pratique clinique [29]. L'indice M (masse de glucose utilisée par les muscles durant le clamp) est significativement abaissé chez les sujets MONW, confirmant ainsi l'insulinorésistance [12,28].

Tolérance au glucose

La légère élévation de la glycémie à jeun (> 100 mg/dl dans les définitions les plus récentes du syndrome métabolique) [3,4] peut être confortée par la mise en évidence d'une diminution de la tolérance au glucose, voire même d'un diabète, à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) [31]. Ce test permet aussi d'objectiver un hyperinsulinisme réactionnel, marqueur indirect d'une insulinorésistance. Il a été rapporté que les femmes MONW, résistantes à l'insuline lors d'un « glucose clamp », présentent une diminution de la tolérance au glucose malgré un hyperinsulinisme basai et réactionnel à l'ingestion de glucose à l'HGPO [12].

Profil lipidique

Les anomalies du profil lipidique sont essentielles pour définir le syndrome métabolique, quelle que soit la définition retenue [3,4]. Plutôt qu'une augmentation de la concentration de cholestérol total, ce sont la diminution

du taux de cholestérol HDL et l'élévation des concentrations de triglycérides qui sont les plus fréquentes chez les personnes MONW, comme chez les sujets ayant un syndrome métabolique [10,28].

Par ailleurs, les sujets MONW ont des LDL petites et denses en plus grande proportion ainsi que des concentrations de LDL oxydées plus élevées par comparaison à des sujets témoins [15].

Hormones adipocytaires

La concentration d'adiponectine, une hormone spécifiquement produite par les adipocytes, connue pour améliorer la sensibilité à l'insuline, est plus basse que les valeurs attendues en fonction de l'IMC et du sexe chez les personnes MONW [15,32] ; cette anomalie est corrélée à une certaine insulinorésistance chez ces mêmes sujets MONW [33,34].

Par ailleurs, il existe une hyperleptinémie relative, sans doute en relation avec une masse grasse accrue aux dépens de la masse maigre [15,35].

Physiopathologie

Un processus physiopathologique, complexe et multi-factoriel, permet d'expliquer la situation apparemment paradoxale du MONW [8,10]. En fait, la physiopathologie n'est sans doute pas fondamentalement différente de celle bien connue chez le sujet obèse, sauf qu'elle survient chez des individus avec un poids normal ou une surcharge pondérale très limitée.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées, dont une hypothèse métabolique et une hypothèse hormonale (Fig.1) [8-10,36,37]. Plus récemment, les rôles de l'inflammation silencieuse et du stress oxydatif ont également été évoqués [15,38].

Hypothèse métabolique

L'hypothèse métabolique est la plus classique. Si l'on admet que les sujets MONW ont une adiposité viscérale excessive [10], comme discuté ci-dessus, il est bien connu que cette dernière exerce des effets métaboliques délétères [1,2].

Foie gras

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

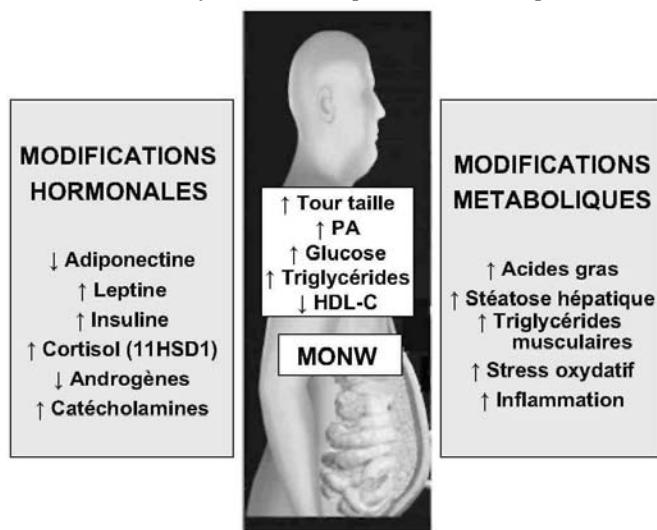
Une corrélation forte a été rapportée entre le contenu graisseux hépatique et l'insulinorésistance [26,27]. H^{en} résulte une production accrue de glucose (notamment via la gluconéogenèse) et de VLDL riches en triglycérides. Toutes ces anomalies sont retrouvées dans le syndrome MONW [8,10,15].

Muscles

Un dépôt ectopique d'acides gras et de triglycérides dans les muscles squelettiques contribue également à l'insulinorésistance périphérique [39]. Cette dernière anomalie est aggravée par la sédentarité [14] qui, nous l'avons déjà discuté, caractérise habituellement ces sujets MONW [13].

Une équipe italienne a montré, chez les sujets MONW, que la masse maigre musculaire est relativement déficitaire par rapport à la masse grasse, et que cette diminution s'accompagne d'une légère, mais significative, réduction de la dépense énergétique basale [23,24]. Une composante génétique a été évoquée par la même équipe mais, à ce stade, reste hypothétique [40].

Fig. 1 : Modifications hormonales et métaboliques susceptibles d'induire un syndrome métabolique en l'absence d'obésité chez le sujet MONW (repris de [9], avec permission)



Hypothèse hormonale

Adiponectine

L'adiponectine est une hormone sécrétée de façon inversement proportionnelle à la taille de l'adipocyte, et dont l'action contribue à augmenter la sensibilité à l'insuline [41]. Il a été montré que les concentrations plasmatiques d'adiponectine sont mieux corrélées à la sensibilité à l'insuline que ne l'est l'IMC [32]. Diverses études, toutes réalisées dans des populations asiatiques, ont rapporté des taux d'adiponectine significativement abaissés en présence d'un syndrome MONW [15,33,34].

Leptine

La leptine est une hormone adipocytaire, sécrétée proportionnellement à l'adiposité. Des taux accrus de leptine ont été rapportés chez des femmes MONW [15,35], et une certaine leptinorésistance a été évoquée [10]. Le rôle exact de cette hormone, dans le syndrome MONW, n'est cependant pas connu [35].

Insuline

Les individus MONW ont des valeurs d'insulinémies basales et « postcharge en glucose » plus élevées que les sujets témoins [12,42]. Cet hyperinsulinisme résulte, à la fois, d'une hypersécrétion d'insuline pour compenser l'insulinorésistance et d'une diminution de la clairance hépatique de l'hormone (suite à l'exposition du foie à un afflux d'acides gras), comme observé chez les sujets obèses [43]. Le calcul du *disposition index* (insulinosécrétion précoce x insulinosensibilité), lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, montre une valeur plus basse chez les sujets MONW que chez les témoins.

Ce déficit relatif de l'insulinosécrétion, lorsque cette dernière est ajustée par rapport à l'insulinosensibilité, peut expliquer le risque accru de développer un diabète de type 2 dans la population MONW [42].

Hypercorticisme

L'activation des récepteurs aux glucocorticoïdes dépend, en partie, de l'activité de la 11-bêta-hydroxy-stéroïde déshydrogénase de type 1 (11HSD type 1) ; cette enzyme tissulaire convertit la cortisone inactive en Cortisol actif [44]. L'activité de la 11HSD type 1, dans le tissu adipeux viscéral, paraît jouer un rôle majeur [45], suffisant pour que le foie soit spécifiquement exposé à un taux accru de Cortisol [44].

Par ailleurs, le foie, lui-même, possède cette enzyme qui, lorsqu'elle est surexprimée dans des modèles animaux, est associée à une insulinorésistance hépatique et à des perturbations liées au syndrome métabolique, et ce, en

l'absence d'obésité [46].

Ces données suggèrent que cette enzyme pourrait donc jouer un rôle dans les anomalies métaboliques observées chez les sujets MONW [46]. Quoi qu'il en soit, la 11HSD type 1 représente une nouvelle cible pharmacologique pour le traitement du syndrome métabolique [44].

Stress oxydatif et inflammation silencieuse

Un niveau plus élevé de stress oxydatif, comme indiqué par des concentrations nettement accrues de 8-épiprostaglandine F2 α libre, a été rapporté chez des sujets MONW japonais [47]. De façon intéressante, ce paramètre était corrélé avec des taux abaissés d'adiponectine [47], eux-mêmes associés à une insulinorésistance mesurée, par la même équipe, par un « glucose clamp » hyperinsulinémique [33].

Par ailleurs, les femmes MONW ont un taux accru de LDL oxydées par comparaison à des sujets témoins [15]. Les mêmes auteurs coréens rapportent également des concentrations plus élevées de *tumour necrosis factor alpha* (TNF α) et d'interleukine-6 (IL-6) chez ces personnes MONW, plaident pour l'existence d'une inflammation silencieuse. Ces résultats ont été retrouvés par une équipe italienne chez des femmes présentant un syndrome métabolique de type obésité, malgré un poids normal [47].

Cette inflammation silencieuse présente dans le syndrome MONW est donc comparable à celle rapportée en présence d'une obésité abdominale [1,2], mais son rôle exact dans le syndrome doit encore être élucidé [38].

Tableau 2. Données épidémiologiques rapportant des anomalies métaboliques en l'absence d'obésité (IMC inférieur à 25 kg/m²). Dans ces différentes études, le syndrome métabolique est défini selon les critères du NCEP-ATP III

Études	Anomalies métaboliques objectivées
Études multicentriques européennes	
EGIR [42]	10 % avec une insulinorésistance (<i>glucose clamp</i>)
DECODE [48]	4 % avec au moins trois facteurs de risque du SM 11 % avec au moins deux facteurs de risque du SM
Études américaines	
Étude américaine [21]	13-28 % avec au moins un facteur du SM
Étude américaine [50]	7 % avec SM
Étude américaine [51]	4,7 % avec SM
Étude américaine [52]	10,4 % avec SM
NHANES III [53]	4,6 % (hommes) et 6,2 % (femmes) avec SM
NHANES III [54]	9,7 % (hommes) et 12,8 % (femmes) avec SM si tour de taille accru 5,7 % (hommes) et 2,9 % (femmes) avec SM si tour de taille normal
NHANES [56]	8,6 % avec SM 23,5 % avec ≥ 2 facteurs de risque métabolique
Études françaises	
SYMFONIE [58]	6,4 % (hommes) et 3,2 % (femmes) avec SM
DESIR [19]	3 % d'incidence de SM si poids stable en 6 ans 21 % d'incidence de SM si prise supérieure à 9 kg en 6 ans
Études autres populations	
Étude italienne [59]	5,2 % avec un SM (10,8 % si sédentarité)
Étude iranienne [61]	9,9 % (hommes) et 11,0 % (femmes) avec un SM

Prévalence

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

Enfin, les critères pour définir l'« anormalité métabolique » ne sont pas homogènes dans tous les travaux publiés. Schématiquement, les auteurs s'intéressent soit à la sensibilité à l'insuline, soit aux anomalies phénotypiques du syndrome métabolique. Les techniques de mesure de la sensibilité à l'insuline peuvent varier d'un travail à l'autre [29]. Quant aux paramètres phénotypiques, ce sont ceux habituellement repris dans le syndrome métabolique généralement défini, dans les études disponibles, selon les critères du NCEP-ATP III, avec cependant quelques variantes [3,4]. Dès lors, il est difficile d'avoir une opinion précise sur la prévalence du syndrome MONW, même si quelques données indirectes peuvent être trouvées dans certaines études européennes, américaines, ou françaises (Tableau 2).

Études multicentriques européennes

Dans l'étude EGIR, le poids corporel joue un rôle majeur sur l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire [43]. Néanmoins, 10 % des sujets avec un IMC inférieur à 25 kg/m^2 et 20 % des sujets avec un IMC entre 25 et 30 kg/m^2 ont une insulinorésistance démontrée lors d'un « clamp » euglycémique hyperinsulinémique, technique de référence pour la mesure de la sensibilité à l'insuline [29].

Dans l'étude épidémiologique DECODE, réalisée dans neuf pays européens chez plus de 15 000 personnes, 41 % de la population ne présentaient pas d'obésité abdominale (IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$), parmi lesquels 4,0 % cumulaient néanmoins, au moins, trois facteurs de risque du syndrome métabolique et 11,0 % deux de ces facteurs [48].

Études américaines

Dans un travail ayant mesuré directement la sensibilité à l'insuline, il est intéressant de noter que, dans le tertile des individus les plus insulinorésistants, 16 % ont un IMC normal, ce qui démontre bien qu'une insulinorésistance relativement sévère puisse être observée chez des individus de poids normal [49]. Le même groupe a rapporté récemment que, parmi les sujets avec un IMC inférieur à 25 kg/m^2 (18 % de leur effectif), 13 % avaient une glycémie à jeun légèrement augmentée, 21 % une élévation de la pression artérielle, 14 % une hypertriglycéridémie et 28 % un taux abaissé de cholestérol HDL [21].

D'autres études américaines ont rapporté des chiffres de prévalence du syndrome métabolique défini selon les critères du NCEP-ATP III dans des cohortes de plusieurs milliers de personnes avec un IMC inférieur à 25 kg/m^2 : les résultats sont variables : 7 % [50], 4,7 % [51] et 10,4 % [52]. Ces différences peuvent s'expliquer par les caractéristiques différentes des populations étudiées en termes d'âge ou d'ethnie, par exemple.

Dans la grande enquête épidémiologique NHANES III 1988-1994, la prévalence du syndrome métabolique en tant que tel, défini selon le NCEP-ATP III, était relativement basse chez les sujets ayant un IMC normal (4,6 % chez les hommes, 6,2 % chez les femmes), par comparaison avec celle observée dans une population présentant un excès pondéral (plus de 20 %) et, a fortiori, obèse (plus de 50 %) [53]. Des données complémentaires de la population NHANES III ont été publiées, insistant sur l'apport du tour de taille [54]. Chez les sujets de poids normal, la prévalence du syndrome métabolique est de 9,7 % chez les hommes et de 12,8 % chez les femmes avec un tour de taille accru, en comparaison avec des valeurs plus basses (5,7 % chez les hommes et 2,9 % chez les femmes) parmi les sujets avec un tour de taille normal. De plus, la même équipe a montré que si l'on ajuste pour le tour de taille, un profil de risque métabolique assez similaire est observé quelle que soit la catégorie d'IMC [55].

Enfin, dans une analyse récente de l'enquête NHANES 1999-2004, la prévalence du syndrome métabolique selon le NCEP-ATP III est passée globalement à 8,6 % chez les sujets de plus de 20 ans avec un IMC inférieur à 25 kg/m^2 [56] ; de plus, la prévalence de sujets dits métaboliquement anormaux, en prenant une définition moins stricte que celle du NCEP-ATP III, atteint 23,5 %. Les covariables indépendantes en relation avec les anomalies métaboliques sont l'augmentation en âge, le faible niveau d'activité physique et un tour de taille plus élevé.

Études françaises

Dans la cohorte DESIR, comprenant 3 770 participants des deux sexes recrutés parmi des sujets volontaires assurés par la Sécurité sociale française et suivis de façon prospective pendant six ans, la valeur moyenne de l'IMC de départ était « normale haute » à $24,8 \text{ kg/m}^2$ [19]. L'IMC était normal chez 58 % des participants et compris entre 25 et $29,9 \text{ kg/m}^2$ chez 33 %. La prévalence globale du syndrome métabolique, défini selon le NCEP-ATP III dans cette population, était de 10 % chez les hommes et 6 % chez les femmes ; hélas, la publication ne présente pas de données à propos de la prévalence du syndrome métabolique dans les trois sous-groupes : poids normal, surpoids et obésité. Par contre, après ajustement pour l'âge et le poids de départ, il existe une forte relation linéaire entre le changement de poids durant les six ans de suivi et l'aggravation des divers paramètres du syndrome métabolique. Pour chaque kilogramme de poids corporel pris en six ans, le risque de développer un syndrome métabolique augmente de 22 %. L'incidence du syndrome métabolique est de 3 % chez les personnes qui gardent un poids stable, comparée à 21 % chez celles qui ont pris plus de 9 kg en six ans. À l'inverse, parmi ceux avec un syndrome métabolique à l'entrée dans l'étude, le retour à la normale est observé beaucoup plus fréquemment chez ceux qui réussissent à perdre du poids.

Ces observations ont été confirmées en prenant en compte les variations de la circonférence de la taille lors d'un suivi de neuf années dans la même cohorte [57]. Les modifications d'incidence du syndrome métabolique restent fortement liées aux changements du tour de taille même après ajustement pour les modifications du poids corporel. Ces résultats représentent un argument supplémentaire en faveur du rôle joué par l'adiposité abdominale.

Dans une autre enquête encore plus vaste (« SYMFONIE »), comportant 66 202 hommes et 35 495 femmes ayant bénéficié d'un examen dans un centre de prévention en France, 10,2 % des hommes et 6,1 % des femmes présentaient un syndrome métabolique, toujours défini selon le NCEP-ATP III [58]. Outre l'âge, l'IMC joue un rôle majeur dans la prévalence du syndrome métabolique dans cette population. Ainsi, chez les sujets obèses (10 % des hommes et 9 % des femmes), la prévalence du syndrome métabolique est particulièrement élevée, respectivement 44,7 % chez les hommes et 34,4 % chez les femmes. Cette prévalence est beaucoup plus faible en l'absence d'obésité, mais néanmoins loin d'être négligeable puisqu'elle atteint 6,4 % chez les hommes et 3,2 % chez les femmes [58].

Autres études

Dans une étude italienne ayant recruté 1 175 adultes asymptomatiques du nord du pays, la prévalence du syndrome métabolique chez les sujets ayant un IMC normal était de 5,2 % selon les critères du NCEP-ATP-III (mais 8,9 % selon les critères de l'IDF) [59]. Cette prévalence était très influencée par le niveau d'activité physique, avec un taux faible de 1,5 % chez les sujets les plus actifs et un taux élevé de 10,8 % chez les sujets sédentaires.

Dans une analyse de 1 824 hommes participant à la Québec Cardiovascular Study (par ailleurs indemnes de pathologie coronarienne à l'entrée dans l'étude) et ayant un IMC inférieur à 25 kg/m^2 , 6,1 % avaient de cinq à sept marqueurs d'insulinorésistance (sur un total de sept), et 22,7 % avaient trois à quatre de ces marqueurs [60]. La prévalence du syndrome métabolique selon le NCEP-ATP III n'a, hélas, pas pu être calculée dans cette étude en raison de l'absence de mesure du tour de taille à l'inclusion.

Enfin, dans un échantillon représentatif de plus de 3 400 sujets iraniens avec un IMC inférieur à 25 kg/m^2 , la prévalence du syndrome métabolique a été estimée à 9,9 % chez les hommes et 11,0 % chez les femmes [61]. Même dans un intervalle d'IMC entre 18,5 et $24,9 \text{ kg/m}^2$, le poids joue un rôle important dans la survenue d'un syndrome métabolique : en effet, l'odds ratio est de 5,21 chez les hommes et de 2,15 chez les femmes, lorsque le risque de syndrome métabolique chez les sujets dans la catégorie d'IMC supérieur (mais néanmoins $< 25 \text{ kg/m}^2$) est comparé à celui des sujets dans la catégorie d'IMC inférieur.

MONW chez les enfants et les adolescents

Le syndrome métabolique est, de plus en plus, rapporté chez les enfants et les adolescents, essentiellement en présence d'un surpoids ou d'une obésité [62,63]. Quelques données récentes, encore fragmentaires, suggèrent que le syndrome MONW n'épargne pas les sujets dans cette catégorie d'âge [64]. Il semble, cependant, que la présence d'un syndrome métabolique soit exceptionnelle (beaucoup moins fréquente, en tout cas, que la prévalence rapportée dans la population adulte) chez les enfants et les adolescents sans excès de poids, par comparaison à ce qui est observé chez les sujets du même âge en surpoids ou obèses [65-68].

La physiopathologie du syndrome MONW chez les enfants et les adolescents apparaît comparable à celle décrite chez les sujets adultes, privilégiant le rôle de l'adiposité abdominale, de l'insulinorésistance, de l'hypo-adiponectinémie et de l'inflammation silencieuse [68]. Une bonne aptitude physique aérobie atténue considérablement le risque de syndrome métabolique chez les enfants dans toutes les catégories de poids [69]. Cette observation doit inciter à une pratique régulière d'une activité physique d'endurance chez les enfants et les adolescents, en particulier ceux à risque en raison d'antécédents familiaux de maladies métaboliques ou cardiovasculaires.

Conclusion

Le clinicien est de plus en plus familiarisé avec le syndrome métabolique, dont il a été abondamment question au cours des dix dernières années. Dans sa définition la plus récente, l'obésité abdominale y joue un rôle essentiel. Il apparaît cependant que 4 à 10 % des personnes sans excès de poids peuvent présenter un syndrome métabolique. Elles sont appelées, dans la littérature anglo-saxonne, MONW. Le syndrome MONW peut même être observé, quoique de façon exceptionnelle, chez des enfants et des adolescents.

Les sujets MONW sont caractérisés par une masse grasse relativement accrue par rapport à la masse maigre et par une certaine augmentation du tissu adipeux viscéral, deux anomalies sans doute expliquées par une combinaison d'anomalies génétiques et environnementales.

Dès lors, la physiopathologie du syndrome MONW se rapproche de celle décrite pour l'obésité compliquée d'un syndrome métabolique avec, notamment, une insulino-résistance et un taux abaissé d'adiponectine.

Nous décrirons, dans un prochain article, le pronostic des sujets MONW et les grands principes de prise en charge de ces personnes potentiellement à risque cardiovasculaire malgré l'absence d'une obésité.

Références

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE (2006) Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444: 875-80
2. 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
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059-62
4. 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
5. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB (2004) Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 24: 2222-8
6. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P (1981) The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 34: 1617-21
7. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S (1982) Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes* 6(Suppl 1): 151-7
8. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S (1998) The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-13
9. Beck E, Scheen AJ (2008) Sujets « métaboliquement obèses » sans excès de poids : un phénotype interpellant. *Rev Med Liège* (sous presse)
10. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Peronnet F (2007) Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 4-12
11. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE (2005) Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc* 64: 153-61
12. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET (1999) Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 48: 2210-4

13. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. (2004) Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5013-20
14. Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM, et al. (2008) Physical activity and insulin sensitivity. The RISC Study. *Diabetes* (Epub ahead of print)
15. Hyun YJ, Koh SJ, Chae JS, et al. (2008) Atherogeneity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman. *Obesity* 16: 784-9
16. Freedland ES (2004) Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)* doi: 10.1186/1743-7075-1-12
17. 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
18. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE (1995) Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122: 481-6
19. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwège E, et al. (2006) Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the DESIR cohort. *Int J Epidemiol* 35: 190-6
20. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. (2007) Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; The American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30: 1647-52
21. Ryan MC, Fernster Farin HM, Abbasi F, Reaven GM (2008) Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 102: 40-6
22. Oppert JM, Charles MA, Thibault N, et al. (2002) Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study. *Am J Clin Nutr* 75: 1107-13
23. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L (2006) Normal-weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 16: 513-23
24. Di Renzo L, Del Gobbo V, Bigioni M, et al. (2006) Body composition analyses in normal-weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 10: 191-6
25. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. (2007) Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 116: 39-48
26. Luyckx FH, Scheen AJ, Lefèbvre PJ (2000) Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 26: 98-106
27. Yki-Järvinen H (2005) Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med* 37: 347-56
28. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. (2003) Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 26: 2341-4
29. Scheen AJ (2007) Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie* 62: 311-8
30. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, et al. (2005) Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocr J* 52: 253-7
31. Luyckx FH, Scheen AJ (2003) L'hyperglycémie provoquée par voie orale : de la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spec* 18: 126-32
32. Abbasi F, Chu JW, Malendola C, et al. (2004) Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 53: 585-90
33. Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, et al. (2003) Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 26: 2964-5
34. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al. (2006) Decreased high-molecular weight adiponectin-to-total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 29: 2327-8
35. Tai ES, Lau TN, Ho SC, et al. (2000) Body fat distribution and cardiovascular risk in normal-weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 751-7
36. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-28

37. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, et al. (2004) Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2569-75
38. Moro C, Bajpeyi S, Smith SR (2008) Determinants of intramyocellular triglyceride turnover: implications for insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: 203-13
39. Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG, et al. (2006) Normal-weight obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of *IL-15Ralpha* and *MTHFR* 677C->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 10: 235-45
40. Guerre-Millo M (2008) Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 34: 12-8
41. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, et al. (2008) Insulin secretion in metabolically obese, but normal-weight and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity* 16: 1881-6
42. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. (1997) Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 100: 1166-73
43. Walker BR, Andrew R (2006) Tissue production of Cortisol by 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann NY Acad Sci* 1083: 165-84
44. Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, et al. (2006) 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity* 14: 794-8
45. Paterson JM, Morton NM, Fievet C, et al. (2004) Metabolic syndrome without obesity: hepatic overexpression of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7088-93
46. Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, et al. (2006) Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 73: 310-4
47. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, et al. (2007) Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr* 85: 40-5
48. The DECODE Study Group (2008) Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obesity* 32: 757-62
49. McLaughlin T, Allison G, Abbasi F, et al. (2004) Prevalence of insulin resistance and associated cardiovascular disease risk factors among normal-weight, overweight and obese individuals. *Metabolism* 53: 495-9
50. 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
51. Katzmarzyk PT, Church TS, Janssen I, et al. (2005) Metabolic syndrome, obesity and mortality. Impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 28: 391-7
52. Ford ES (2005) Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among Adults in the US. *Diabetes Care* 28: 2745-9
53. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. (2003) 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* 163: 427-36
54. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R (2002) Body mass index, waist circumference, and health risk. Evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 162: 2074-9
55. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R (2004) Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 79: 379-84
56. Widman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. (2008) 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* 168: 1617-24
57. Balkau B, Picard P, Vol S, et al. (2007) Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 30: 1901-3
58. Pannier B, Thomas F, Eschwèze E, et al. (2006) Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the SYMFONIE study. *Diabetes Metab* 32: 467-74
59. Bo S, Ciccone G, Pearce N, et al. (2007) Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. *Diab Res Clin Pract* 75: 362-5

60. 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: 1301-5
61. Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, Azizi F (2007) Metabolic syndrome in normal-weight Iranian adults. *Ann Saudi Med* 27: 18-24
62. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. (2007) The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 369: 2059-61
63. Morrison JA, Ford ES, Steinberger J (2008) The pediatric metabolic syndrome. *Minerva Med* 99: 269-87
64. Kelishadi R, Cook SR, Esmaeil M, et al. (2008) Metabolically obese normal-weight and phenotypically obese metabolically normal youths: the CASPIAN study. *J Am Diet Assoc* 108: 82-90
65. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, et al. (2008) Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 868-72
66. Maffei C, Banzato C, Talamini G, et al. (2008) Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 152: 207-13
67. Messiah SE, Arheart KL, Luke B, et al. (2008) Relationship between body mass index and metabolic syndrome risk factors among US 8- to 14-year-olds, 1999 to 2002. *J Pediatr* 153: 215-21
68. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S (2008) Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 152: 177-84
69. 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: e1262-8