

Sujets « métaboliquement sains », bien qu'obèses. Première partie : diagnostic, physiopathologie et prévalence

N. Esser, N. Paquot, A.-J. Scheen

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

N. Paquot, A.-J. Scheen

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

A.-J. Scheen

Département de médecine, unité de pharmacologie clinique, CHU Sart-Tilman (B35), B-4000 Liège, Belgique

Résumé Environ 30 à 50 % des sujets obèses sont « métaboliquement normaux » (MHO pour *metabolically healthy, but obese*) alors qu'en inversement, nombre de sujets non obèses sont « métaboliquement anormaux ». La topographie et la fonction des dépôts graisseux semblent jouer un rôle déterminant pour expliquer cet apparent paradoxe. Ce premier article vise à présenter les éléments conduisant au diagnostic du phénotype MHO, à tenter d'en cerner l'étiopathogénie et de mieux comprendre sa physiopathologie et, enfin, à analyser la prévalence de ce syndrome, quelque peu différente en fonction de la définition retenue et de la population étudiée.

Mots clés : Adiposité viscérale; Obésité; Syndrome métabolique; Normalité métabolique

Metabolically healthy, but obese subjects. First part: definition, pathophysiology and prevalence

Abstract Around 30 to 50% of obese subjects are "metabolically normal" (MHO) whereas numerous non-obese subjects are "metabolically abnormal". The distribution and function of adipose deposits seem to play a crucial role in explaining this apparent paradox. The aim of this first article is to describe the clinical and biological characteristics that lead to the diagnosis of MHO, attempt to discover the etiopathogenesis of this syndrome and analyze the underlying pathophysiological mechanisms and, finally, to assess the prevalence of the MHO phenotype, which may vary according to the definition used and the population studied.

Keywords: Metabolically Obese Normal Weight; Metabolic syndrome; Obesity; Visceral adipose tissue

INTRODUCTION

L'obésité s'accompagne généralement de complications métaboliques dont les plus connues sont le syndrome métabolique [1] et le diabète de type 2 [2,3]. Tous les deux prédisposent aux maladies cardiovasculaires. L'indice de masse corporelle (IMC) est régulièrement associé à la survenue de ces complications ; cependant les liens entre surcharge pondérale et troubles métaboliques ne sont pas automatiques. Ainsi, comme nous l'avons rapporté récemment, certains sujets peuvent présenter des anomalies métaboliques classiquement associées à l'obésité, alors qu'ils ont un IMC normal ou à peine augmenté [4,5]. Ces sujets sont appelés « MONW » pour *metabolically obese normal weight* [6]. Nous avons décrit précédemment les caractéristiques, la physiopathologie et la prévalence de ce phénotype étonnant [4] ainsi que son pronostic et les modalités de sa prise en charge [5]. À l'inverse, de nombreux sujets en surcharge pondérale, présentant même parfois une obésité extrême, sont indemnes de toutes perturbations métaboliques. Dans la littérature anglo-saxonne, ils sont appelés de différentes façons : MNO pour *metabolically normal obese* [7], OBMN pour *obese, metabolically normal* [8], MHO pour *metabolically healthy, but obese* [9,10] ou encore, dans deux articles récents, personnes avec *uncomplicated obesity* [11] ou avec *metabolically benign obesity* [12]. Dans le présent travail, nous privilierons la terminologie MHO. Nous limiterons notre analyse à la population adulte, même si ce syndrome existe chez les adolescents et même, dans cette tranche d'âge, dans une proportion supérieure à celle rencontrée chez les adultes [13].

Dans ce premier article, nous analyserons successivement les marqueurs conduisant au diagnostic de MHO, la physiopathologie de ce phénotype particulier et sa prévalence en fonction de la définition retenue et selon les populations étudiées. Dans un second article, nous tenterons d'évaluer le pronostic de ces personnes MHO, puis nous discuterons l'opportunité et les modalités d'une éventuelle stratégie thérapeutique.

CARACTERISTIQUES DU PHENOTYPE MHO

Les sujets MHO ont des caractéristiques assez facilement objectivables par le clinicien averti, que ce soit par l'anamnèse, l'examen clinique, la biologie ou l'imagerie médicale. Ces caractéristiques les différencient des sujets obèses métaboliquement anormaux [7,12].

Anamnèse

Selon Sims [8], les sujets MHO ont développé une obésité tôt dans la vie. Un poids de naissance relativement élevé et une prise de poids précoce en période postnatale semblent protéger les enfants et adolescents obèses contre le développement d'une adiposité tronculaire et d'une insulinorésistance, ce qui pourrait conduire au phénotype MHO à l'âge adulte [14]. De plus, il existe souvent une notion d'histoire familiale d'obésité précoce non compliquée, c'est-à-dire non associée au syndrome métabolique. Cela pourrait être mis en relation avec le type d'obésité, hyperplasique plutôt qu'hypertrophique, caractéristique des sujets développant une obésité tôt dans la vie et généralement associée à une sensibilité à l'insuline conservée [7,9]. Dès lors, de nombreux sujets qui développent une obésité avant 20 ans gardent une sensibilité à l'insuline relativement correcte et seraient donc plus enclin à présenter un phénotype MHO [7-9].

Cependant, l'âge est un facteur péjoratif non modifiable du profil métabolique pour diverses raisons comme, par exemple, la diminution de l'activité physique, la perte de la masse maigre (musculaire), diverses modifications hormonales (testostéronémie augmentée chez la femme et diminuée chez l'homme, etc.) [1]. Si les sujets MHO sont généralement plus jeunes que les obèses ayant un syndrome métabolique, l'avenir dira si le syndrome MHO ne peut tout de même pas progresser vers un syndrome métabolique avec l'avancée en âge (voir plus loin : pronostic).

Les sujets MHO sont plus actifs que les autres sujets obèses ayant des troubles métaboliques, qui sont généralement très sédentaires [7], comme l'a confirmé la récente analyse de la cohorte américaine NHANES 1999-2004 [11]. La seule activité physique n'explique cependant pas les différences notées dans la composition corporelle, la distribution de la masse grasse et la sensibilité à l'insuline chez les sujets MHO [7]. Selon Reaven, elle expliquerait environ 25 % de la variabilité interindividuelle de la sensibilité à l'insuline [15]. Des différences tissulaires ont cependant été rapportées : ainsi, selon un travail récent, l'adiposité expliquerait la plus grande partie de la variance de la sensibilité à l'insuline globale, alors que la dépense énergétique liée à l'activité physique rendrait compte de l'essentiel de la variabilité de la sensibilité hépatique [16].

Parmi les sujets dont l'IMC est supérieur à 25 kg/m², les fumeurs sont moins susceptibles d'exprimer le phénotype MHO, alors que l'inverse est retrouvé chez les individus consommant régulièrement de l'alcool avec modération [11]. Cela pourrait s'expliquer par les effets négatifs du tabac [17,18] et positifs de l'alcool (pris en quantité raisonnable) [19] sur la sensibilité à l'insuline. Il faut, cependant, noter que l'alcool en quantité excessive aggrave plutôt l'insulinorésistance et entraîne diverses perturbations métaboliques [19].

Enfin, le statut socioéconomique semble également jouer un rôle, puisque la prévalence du phénotype MHO apparaît être plus forte chez les personnes obèses dont le niveau socioéconomique est plus élevé, que ce soit dans une population d'origine caucasienne au Canada [20] ou dans une population de femmes noires d'Afrique du Sud [21].

Examen clinique

IMC et distribution de la masse grasse

Par définition, les sujets MHO ont un IMC supérieur à 25 kg/m². La prévalence de MHO diminue avec l'augmentation de l'IMC [22]. Un IMC se rapprochant de 25 kg/m² est le meilleur facteur prédictif de l'absence d'anomalies métaboliques [23].

L'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle en masse grasse et en masse maigre. Dès lors, il n'est pas un paramètre suffisamment pertinent pour le diagnostic et l'évaluation des sujets à risque de complications cardiovasculaires et métaboliques [24]. Cette limite est particulièrement ressentie dans les populations asiatiques et chez les sujets âgés qui ont un plus grand pourcentage de masse grasse par rapport à ce que la valeur de l'IMC suggère, en comparaison à des populations occidentales et des sujets jeunes, respectivement. Il est donc nécessaire de remplacer ou de compléter ce paramètre par d'autres qui renseignent sur le taux d'adiposité corporelle (impédancemétrie, par exemple) [24].

La mesure de la circonférence de la taille est un bon indicateur de l'importance du tissu adipeux viscéral et donc, par conséquent, un bon marqueur prédictif de la sensibilité à l'insuline, du syndrome métabolique et des facteurs de risque cardiovasculaire [1]. Pour une valeur de tour de taille donnée, les sujets en surpoids et obèses ont des risques métaboliques et cardiovasculaires comparables aux sujets de poids normal, ce qui démontre l'importance de la topographie de la masse grasse [1,25]. Les données de la littérature sont cependant hétérogènes. En effet, dans une étude récente, le tour de taille serait identique chez les sujets obèses sensibles à l'insuline et chez les sujets obèses insulinorésistants [11]. Par ailleurs, il a été rapporté que 75 % des sujets obèses sans syndrome métabolique ont néanmoins un tour de taille élevé [26]. Enfin, selon Reaven [15], la mesure de la circonférence de la taille n'apporte rien de plus que le calcul de l'IMC dans l'estimation de l'effet d'un excès de graisse sur la sensibilité à l'insuline ou sur la glycémie.

Le rapport tour de taille/tour de hanche (reflet de la graisse périphérique) et le rapport tour de taille/tour de cuisse (reflet de la masse musculaire) représentent d'autres paramètres cliniques intéressants dans l'appréciation du risque métabolique. Les sujets MHO ont un rapport tour de taille/tour de hanche ou tour de taille/tour de cuisse plus bas que les individus obèses avec anomalies métaboliques [27,28]. Ils ont donc une obésité plutôt gynoïde qu'androïde, avec un taux normal ou à peine augmenté d'adiposité viscérale [29].

Pression artérielle

Rappelons qu'une élévation modérée de la pression artérielle ($> 130/85$ mmHg) fait partie de la définition du syndrome métabolique [1]. Les sujets MHO ont une pression artérielle inférieure à celle mesurée chez les sujets obèses insulinorésistants [30].

BIOLOGIE

Les sujets MHO ont une meilleure sensibilité à l'insuline que les sujets obèses métaboliquement anormaux, comme le suggèrent leurs taux plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun plus bas ainsi que leurs taux d'insuline lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) également plus bas [7]. Dans une étude, les sujets MHO obèses (IMC moyen de 34 kg/m²) ont une sensibilité à l'insuline presque identique à celle des sujets de poids normal (IMC moyen de 23 kg/m²) [10]. La sensibilité à l'insuline est inversement corrélée (coefficient de corrélation r variant de -0,27 à -0,54, $p < 0,001$) à l'IMC, au tour de taille, à la masse grasse totale, à la graisse abdominale sous-cutanée, à la graisse viscérale, à la graisse hépatique, au taux de lipides intramyocellulaires et positivement au taux d'adiponectine ($r = 0,22$; $p < 0,001$) [11]. La même étude révèle que les marqueurs biologiques prédictifs d'une haute sensibilité à l'insuline parmi l'ensemble des sujets obèses sont, par ordre décroissant, l'insulinémie, le taux de peptide C, la glycémie à jeun, le taux d'adiponectine et les concentrations d'acides gras libres. Le meilleur marqueur prédictif d'appartenance au groupe des MHO d'un sujet obèse est une insulinémie à jeun inférieure à 7,63 μ UI/ml (sensibilité de 97 % et spécificité de 88 %) [11], un marqueur indirect d'une bonne sensibilité à l'insuline [31].

Les mêmes auteurs rapportent également des taux d'adiponectinémie significativement plus élevés chez les sujets de poids normal que chez les sujets en excès de poids ou obèses avec une résistance à l'insuline [31]. Fait intéressant, il n'y a pas de différence significative entre les taux d'adiponectine mesurés chez les sujets de poids normal et chez les sujets obèses sensibles à l'insuline [12]. Ces observations ont été confirmées dans une étude mexicaine récente [32]. Les sujets MHO sont donc caractérisés par des taux circulants d'adiponectine significativement plus élevés que chez les sujets obèses à risque métabolique, à IMC identiques.

Les sujets MHO ont un profil lipidique favorable avec des taux plasmatiques de triglycérides plus bas et de cholestérol HDL plus élevés que les sujets obèses métaboliquement anormaux [7]. Les sujets obèses sans syndrome métabolique n'ont pas de diabète de type 2 ni de facteurs de risque cardiovasculaire associés à une obésité centrale [26]. Les facteurs de risque cardiovasculaire, sauf le cholestérol LDL, augmentent progressivement, de façon significative, avec la résistance à l'insuline, indépendamment de l'IMC. Cependant, dans une autre étude, l'augmentation de l'IMC est significativement corrélée à une concentration en cholestérol LDL accrue, mais pas à la glycémie ni à la concentration de l'insuline mesurées au cours d'une HGPO [15]. Par contre, les sujets ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² et présentant également une résistance à l'insuline ont une glycémie postprandiale, des taux d'acides gras libres, d'insuline et des concentrations de protéine C réactive (CRP) significativement plus élevées que chez les sujets restant sensibles à l'insuline [15]. Deux études indépendantes ont rapporté que les sujets MHO ont des taux sériques de CRP hautement sensible (hs-CRP), significativement plus bas que chez les sujets obèses avec perturbations métaboliques [33,34]. Par ailleurs, dans une de ces études, la concentration d'interleukine 6 [34] et, dans l'autre, celle d'alpha-1 antitrypsine [33] étaient également abaissées, plaident pour un profil inflammatoire plus favorable chez les sujets MHO. Le dosage de la

hs-CRP pourrait donc contribuer à l'identification du phénotype MHO, si la valeur est normale malgré la présence de l'obésité [10,35].

IMAGERIE MEDICALE

En comparaison à des sujets obèses métaboliquement anormaux, les sujets MHO ont environ 50 % de moins de tissu adipeux viscéral mesuré par tomodensitométrie (CT-scan) abdominale ou par IRM, malgré une corpulence (*fatness*) identique aux autres sujets obèses à risque métabolique [7]. Cependant, la quantité de graisse viscérale reste relativement importante chez les sujets MHO (près de 150 cm dans une étude chez des femmes obèses, sédentaires et ménopausées), bien qu'elle soit inférieure à celle du groupe des personnes obèses à risque [9]. Par ailleurs, les sujets obèses avec un phénotype MHO présentent une plus grande proportion de tissu adipeux abdominal sous-cutané, une masse grasse localisée dans les membres inférieurs plus importante et une plus grande épaisseur du pli cutané tricipital [36].

Les femmes obèses dont la masse grasse viscérale est relativement faible sont plus sensibles à l'insuline que des femmes obèses ayant davantage de graisse viscérale [37]. Mais dans cette étude, les femmes qui ont un taux de graisse viscérale moins important ont aussi un IMC plus bas de 2,5 kg/m² par rapport aux femmes ayant un taux de graisse viscérale plus élevé. Même si cette différence n'est pas significative, elle peut néanmoins influencer les résultats [37]. Dans une autre étude réalisée en Afrique du Sud, les femmes noires obèses avec un phénotype MHO ont une faible masse de tissu adipeux viscéral et un rapport masse grasse viscérale/masse grasse glutéofémorale bas [21].

Tous les résultats ne sont cependant pas univoques. En effet, dans une autre étude récente, l'effet prédictif de la mesure de la graisse viscérale est assez faible dans le groupe des sujets obèses et, il n'y a pas, de façon apparemment étonnante, de différence significative concernant ce paramètre entre les sujets obèses résistants et sensibles à l'insuline [12]. Le même travail a montré que la graisse ectopique dans le foie (stéatose), mesurée par spectroscopic, est mieux corrélée aux anomalies métaboliques que la graisse épiploïque : les sujets obèses sensibles à l'insuline ont, de façon significative, un taux de graisse intrahépatique plus bas que les sujets obèses résistants à l'insuline. Par ailleurs, ces mêmes sujets ont un taux de lipides intramyocellulaires significativement plus bas que ceux résistants à l'insuline [12].

Ces observations d'imagerie débouchent inévitablement sur des tentatives d'explication physiopathologique.

PHYSIOPATHOLOGIE DU PHENOTYPE MHO

Malgré leur obésité, les sujets MHO, par définition, n'ont pas de troubles métaboliques et sont caractérisés par une bonne sensibilité à l'insuline. Selon Karelis et al., les éléments prédominants à prendre en considération pour expliquer cette « curiosité » sont la localisation de la masse grasse (qui explique 22 % des variations de sensibilité à l'insuline) ainsi que la taille et le nombre d'adipocytes dépendant de l'âge de développement de l'obésité (expliquant 13 % des variations de sensibilité à l'insuline) [9].

Selon Reaven, la variabilité interindividuelle de la sensibilité à l'insuline s'explique pour 25 % par des différences de quantité de tissu adipeux et, comme déjà signalé, pour 25 autres pour cent par des variations du niveau d'activité physique [15]. Bien que Reaven accorde peu d'importance à la distribution de la masse grasse, les sujets MHO sont l'illustration même que la sensibilité à l'insuline (et le profil métabolique qui l'accompagne) est fonction de la localisation de la graisse plutôt que de la quantité totale de masse grasse. Plaide contre un rôle prédominant du degré de l'obésité le fait qu'il n'y ait pas de différence dans la prévalence de l'hyperglycémie, de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie et d'un taux abaissé de cholestérol HDL parmi les différentes catégories d'IMC (30-35, 35-40, 40-50, > 50 kg/m²) [38]. Par contre, le tissu adipeux viscéral, beaucoup plus que le tissu adipeux sous-cutané, est fortement associé à un profil métabolique délétère, même après ajustement pour des indices anthropométriques standard, comme l'a rapporté, par exemple, une analyse récente de la Framingham Heart Study [39]. Cette étude a également montré la plus forte héritabilité du tissu adipeux viscéral (57 %) que celle du tissu adipeux sous-cutané (37 %).

Le rôle significatif de la distribution de la masse grasse dans les répercussions métaboliques et, plus particulièrement, le rôle délétère du tissu adipeux viscéral sont actuellement reconnus [1,40]. En fait, dans l'analyse physiopathologique du phénotype MHO, on peut faire l'hypothèse que la graisse intra-abdominale joue un rôle délétère et/ou que la graisse sous-cutanée périphérique (glutéofémorale) joue un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue d'anomalies métaboliques [37,41] (Fig. 1).

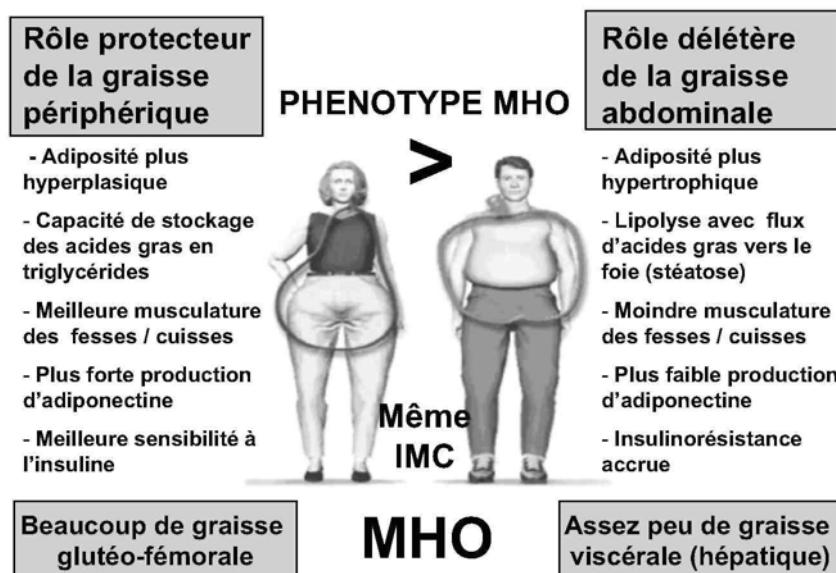
Quoi qu'il en soit, les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse du phénotype MHO ne sont pas encore complètement compris [12]. Outre le rôle attribué à l'adiponectine, les hormones sexuelles pourraient aussi influencer le risque métabolique en relation avec l'obésité.

Rôle néfaste de la graisse viscérale et/ou intrahépatique

La contribution de la masse grasse viscérale aux complications métaboliques, même en l'absence d'obésité avérée, a déjà été discutée en détail dans un article précédent consacré aux sujets MONW [5]. La distribution androïde et périviscérale du tissu adipeux (plutôt que périphérique) ainsi qu'une hypertrophie (plutôt qu'une hyperplasie) adipocyttaire sont à la base des perturbations endocrinométaboliques retrouvées dans le syndrome métabolique [29].

La question qui a émergé récemment est de savoir si c'est la masse grasse viscérale [40,42] ou la graisse intrahépatique [43,44] qui joue le rôle délétère le plus important [12]. Il est certain qu'un excès de graisse, et en particulier de graisse viscérale, affecte la sensibilité à l'insuline [1,40]. Cependant, avec une adiposité totale accrue, d'autres facteurs que la graisse viscérale sont susceptibles de modifier la sensibilité à l'insuline, tels que ceux régulant la lipogenèse et l'oxydation des lipides dans le foie et dans les muscles [12].

Fig. 1 : Mécanismes liés à l'adiposité viscérale (hépatique) et à l'adiposité périphérique (sous-cutanée glutéofémorale) pouvant contribuer au phénotype MHO [41]



De nombreuses études ont démontré le rôle dominant de la stéatose hépatique dans les troubles de la régulation du métabolisme du glucose et des lipides [43]. Une importante accumulation de graisse dans le foie, indépendamment de l'adiposité viscérale, est accompagnée d'athérosclérose et de syndrome métabolique. Cela a été confirmé récemment dans une étude allemande comparant les sujets MHO et les sujets obèses à risque métabolique [12]. Dans ce travail, les sujets obèses se caractérisent, évidemment, par une masse grasse totale et une masse grasse viscérale supérieures à celles des sujets sans excès de poids [12]. Par contre, si l'on compare les obèses MHO et les obèses à risque métabolique, ces deux paramètres ne sont pas significativement différents. Il n'en est pas de même pour ce qui concerne le dépôt de graisse ectopique dans le foie, puisque la valeur est deux fois moindre chez les sujets MHO que chez les sujets avec anomalies métaboliques (4,3 versus 9,5 %, $p < 0,001$).

Chez les MHO, le foie n'est pas inondé par un flux épiploïque d'acides gras, à la base de l'accumulation intracytoplasmique de lipides, et la stéatose est négligeable [44] : dans ce contexte, les perturbations du métabolisme lipidique et glucidique sont absentes ou minimales, d'où le phénotype MHO.

Rôle protecteur de la graisse glutéofémorale

Un morphotype avec des hanches larges est associé à une plus faible prévalence de diminution de la tolérance au glucose (ou de diabète de type 2), de dyslipidémie et d'hypertension artérielle, indépendamment de l'âge, de l'IMC et du tour de taille [28,45]. Une accumulation de graisse périphérique, caractérisée par un rapport tour de taille/tour de hanches abaissé, est associée à un taux plasmatique élevé d'adiponectine, à une bonne sensibilité à l'insuline et à un profil lipidique plus favorable (taux de cholestérol total et de triglycérides plus bas et taux de cholestérol HDL plus élevé) [46]. La graisse glutéofémorale aurait donc un rôle cardioprotecteur [27]. Cependant, un travail récent, réalisé sur une population européenne relativement jeune et en bonne santé, a montré que la relation entre graisse périphérique et faible risque cardiovasculaire et métabolique (et inversement entre graisse viscérale et haut risque cardiométabolique) ne peut pas être expliquée par la seule sensibilité à l'insuline [47].

Trois grandes interprétations ont été avancées pour expliquer un possible effet protecteur de la masse grasse périphérique :

- les caractéristiques propres de la graisse sous-cutanée glutéofémorale ;
- les particularités de la topographie musculaire associée ;
- les taux d'adiponectine plus élevés.

La graisse glutéofémorale, préférentiellement de type hyperplasique, possède des caractéristiques métaboliques propres, avec une forte activité de la lipoprotéine lipase et une faible activité lipolytique. Dès lors, cette localisation du tissu adipeux pourrait protéger le foie et les muscles d'une grande exposition aux acides gras libres, grâce à sa grande capacité de captation et de stockage des acides gras sous forme de triglycérides. Les différences régionales du métabolisme adipocytaire sont plus marquées chez les femmes que chez les hommes. Cela pourrait expliquer pourquoi, par exemple, il y a une relation inverse entre tour de cuisse et glycémie chez la femme, mais pas chez l'homme [28].

Par ailleurs, les sujets dotés de larges hanches et cuisses possèdent une quantité de masse musculaire plus importante dans les membres inférieurs. Comme le muscle strié squelettique est le tissu capable d'utiliser le plus de glucose sous l'action de l'insuline, on peut faire l'hypothèse que cette caractéristique contribue à maintenir une bonne sensibilité à l'insuline. De plus, un rapport taille/hanches abaissé a été associé à une plus faible proportion de fibres musculaires de type IIb et à une plus forte densité capillaire dans la cuisse, deux facteurs qui pourraient également contribuer à augmenter le transport du glucose et donc la sensibilité à l'insuline. Selon les données de l'étude HOORN aux Pays-Bas, l'association entre tour de hanches et métabolisme glucidique peut être expliquée, chez la femme, par des variations de masse grasse glutéale et, chez l'homme, principalement par des variations de la masse musculaire [28].

L'adiponectine pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie du phénotype MHO. Cette hormone adipocytaire augmente la sensibilité à l'insuline du foie et des muscles striés squelettiques [48]. Les sujets obèses sensibles à l'insuline ont des taux d'adiponectine significativement plus élevés que les sujets obèses résistants à l'insuline, indépendamment de l'IMC et du tour de taille [46,49]. Les taux d'adiponectine sont plus élevés chez les MHO caractérisés par une meilleure sensibilité à l'insuline [12,46]. De plus, il a été rapporté récemment que certains sujets obèses ont des taux d'adiponectine comparables à ceux de sujets de poids normal, et ce sont précisément eux qui présentent le phénotype MHO [32].

Enfin, une autre hypothèse évoquée est que la distribution gynoïde de la graisse pourrait être la conséquence (et non la cause) d'une forte sensibilité à l'insuline, puisque cette dernière favorise l'accumulation de graisse périphérique plutôt qu'abdominale [27]. Quand l'énergie en excès est transformée en dépôts graisseux sous-cutanés ou brûlée dans les mitochondries des muscles striés squelettiques, le sujet "insulinosensible", malgré une balance énergétique positive, sera protégé contre le développement des complications métaboliques et cardiovasculaires [12]. Dans l'état actuel des connaissances, même si cette hypothèse ne peut être rejetée, elle est beaucoup moins souvent évoquée que l'autre faisant jouer un rôle causal à la distribution de la masse grasse.

Rôle contrasté des hormones sexuelles

Les estrogènes stimulent une accumulation de graisse sous-cutanée dans les dépôts glutéofémoraux chez la femme [28], favorisant ainsi la distribution gynoïde du tissu adipeux. Ils exercent leurs effets en modulant

l'activité de la lipoprotéine-lipase de ce tissu. De plus, les estrogènes améliorent le profil lipidique (augmentation du cholestérol HDL, diminution des triglycérides et du cholestérol LDL). À l'inverse, des taux relativement élevés d'androgènes chez la femme sont associés à une distribution androïde de la graisse et à une résistance à l'insuline [50]. Ce profil est plus souvent objectivé après la ménopause [50,51]. Les femmes présentant un syndrome des ovaires polymicrokystiques combinent hyperinsulinisme et hyperandrogénie, anomalies associées à diverses perturbations métaboliques [50]. Ainsi, les femmes MHO seraient davantage recrutées parmi les femmes non ménopausées et plutôt caractérisées par un climat estrogénique [29].

Chez l'homme, au contraire, l'hypotestostéronémie est plutôt associée à une adiposité exagérée, à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à un syndrome métabolique [50,52]. Les hommes aux environs de la cinquantaine, obèses mais avec un phénotype MHO, ont un taux de testostérone sérique relativement plus élevé que les hommes obèses avec anomalies métaboliques [53]. Les variations de la leptine et de l'adiponectine sont associées à celle des stéroïdes sexuels, et il a été proposé que la *sex hormone binding globulin* (SHBG) puisse être modulée par l'adiponectine [52].

Autres mécanismes invoqués : l'hypothèse virale

Il existe manifestement des sujets très obèses qui présentent, par ailleurs, des taux circulants de lipides particulièrement bas. Atkinson et al. ont rapporté, dans une étude réalisée sur une cohorte de 502 sujets obèses et non obèses, l'existence d'une relation significative entre l'obésité et la présence d'anticorps contre l'adénovirus-36 humain (anti-AD-36), indépendamment de l'âge et du sexe (présence de ces anticorps chez 30 % des sujets obèses et chez 11 % des sujets non obèses) [54]. De plus, les taux de cholestérol et de triglycérides sont significativement ($p < 0,003$) plus bas chez les sujets anti-AD-36 positifs que chez ceux dépourvus de ces anticorps. En outre, dans une étude chez 28 paires de jumeaux homozygotes discordants pour la sérologie anti-AD-36, les jumeaux avec une sérologie positive ont un IMC et un taux de masse grasse plus élevés que les jumeaux anti-AD-36 négatifs. Pour ces auteurs, l'adénovirus-36 humain (AD-36) est associé à une augmentation du poids et à un profil lipidique favorable.

Cette conclusion est confortée par une série de données expérimentales chez l'animal et par la démonstration que l'AD-36 est capable de promouvoir la différenciation préadipocytaire, de réduire l'expression et la sécrétion de leptine et de stimuler la captation de glucose par les cellules adipeuses, tout en augmentant l'expression de divers enzymes jouant un rôle clé dans la lipogenèse [55,56].

D'autres études doivent, cependant, encore être réalisées pour déterminer si l'AD-36 joue un rôle dans l'étiologie de l'obésité [54] et s'il contribue, plus spécifiquement, au développement du phénotype MHO.

PRÉVALENCE DU PHENOTYPE MHO

Les anomalies métaboliques chez la personne obèse sont appréciées soit sur la biologie standard recherchant l'hypercholestérolémie et les perturbations en relation avec le syndrome métabolique [1], soit sur la mise en évidence d'une insulinorésistance par des techniques plus ou moins sophistiquées [31].

Études basées sur la recherche d'un syndrome métabolique ou sur des indices indirects d'insulinorésistance

Sans doute en raison des différences dans la définition du phénotype « métaboliquement normal » utilisée, les résultats de la prévalence du syndrome MHO dans la population adulte sont quelque peu divergents dans les différentes études.

Ainsi, dans une revue de 2004, il est fait mention d'une prévalence de MHO atteignant 20 à 35 % dans la population obèse [9]. Après une revue récente de la littérature, nous arrivons à la conclusion que 35 à 50 % des sujets avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ne présentent pas de syndrome métabolique selon la définition du National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (Tableau 1) [11,22,26,38,53,57,58].

Si l'on considère les sujets en surcharge pondérale (IMC : 25-29,9 kg/m²), la proportion atteint même deux tiers à trois quarts. Le pourcentage n'est guère ou pas modifié si l'on considère les critères du syndrome métabolique proposé par l'International Diabetes Federation (IDF) [1], puisque 56 % (versus 65 %) des sujets en surpoids et 35 % (versus aussi 35 %) des sujets obèses ne sont pas porteurs dudit syndrome métabolique, ce qui les rapproche du phénotype MHO [58].

L'absence de syndrome métabolique ne signifie cependant pas que tous ces sujets obèses sont « indemnes » sur le plan métabolique. Ainsi, dans une population américaine âgée de plus de 20 ans, 31,7 % des sujets obèses sont considérés comme métaboliquement normaux en prenant comme définition la présence au maximum d'une seule anomalie [11]. Si, dans la même étude, on considère le pourcentage de sujets qui n'ont aucune anomalie métabolique parmi l'ensemble des anomalies étudiées (plus étendues que celles reprises dans la définition classique du syndrome métabolique, par ailleurs), la proportion tombe à 16,6 % [11]. Cette valeur est intermédiaire par rapport à celles rapportées dans deux études italiennes, celle de Iacobellis et al. [38] dans laquelle le pourcentage de sujets obèses n'ayant aucune anomalie métabolique est de 27,5 % et celle de Marchesini et al. [22] dans laquelle 12,8 % des sujets obèses ont une glycémie, des taux de lipides et une pression artérielle dans les limites normales. Il est à noter que, dans cette dernière étude, la plupart de ces sujets obèses sans anomalies métaboliques sont des femmes jeunes (< 45 ans) dont l'obésité est modérée. Une étude récente a rapporté que 20 % des sujets avec un IMC de plus de 40 kg/m², âgés d'un peu moins de 40 ans et en majorité de sexe féminin, ont des concentrations plasmatiques d'adiponectine supérieures à la valeur médiane des sujets de poids normaux [32]. Comme déjà mentionné dans le chapitre consacré à la physiopathologie et analysé en détail dans une revue récente [48], l'adiponectine est une hormone dérivée du tissu adipeux dont les taux plasmatiques sont abaissés en cas d'obésité abdominale compliquée de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique [49].

En fait, plusieurs facteurs importants sont susceptibles d'influencer la proportion de sujets obèses métaboliquement normaux : l'âge, la sévérité de l'obésité, la répartition de la masse grasse, le sexe et l'ethnie. Le rôle de l'âge est un des plus importants [8]. Dans la vaste étude NHANES 1999-2004 aux États-Unis, la prévalence du phénotype MHO chez les sujets obèses diminue fortement avec l'âge dans la population adulte : 47,7 % entre 20 et 34 ans, 31,1 % entre 35 et 49 ans, 20,4 % entre 50 et 64 ans et 14,3 % entre 65 et 79 ans (à noter que chez les sujets de plus de 80 ans, le taux remonte à 22,1 %) [11].

Le pourcentage de sujets obèses sans syndrome métabolique (47 % globalement) diminue aussi en fonction de la sévérité de l'obésité, passant de 56 % pour un IMC de 30-34,9 kg/m², à 49 % entre 35-39,9 kg/m² et à 35 % si l'IMC est supérieur à 40 kg/m [22].

Tableau 1: Prévalence du phénotype MHO défini comme l'absence de syndrome métabolique (selon la définition du NCEP-ATP III) dans une population adulte en surpoids et/ou obèse selon l'indice de masse corporelle (IMC)

	MHO (absence de syndrome métabolique)			
	Échantillon global n	Âge moyen (ans)	IMC : 25-29,9 kg/m ² Pourcentage MHO	IMC ≥ 30 kg/m ² Pourcentage MHO
<i>Études américaines</i>				
Park et al. (2003) [57]	Hommes Femmes	5 227 5 591	41 43	78 72
Ford (2005) [58]	Mixte	3 601	>20	65
Meigs et al. (2006) [26]	Mixte	2 902	53	ND
Kaplan et al. (2006) [53]	Hommes	864	52	74
Fox et al. (2007) [39]	Hommes Femmes	1 549 1 452	49 51	≈ 70 ≈ 70
Wildman et al (2008) [11]	Mixte	5 440	45	66
<i>Études européennes</i>				
Marchesini et al. (2004) [22]	Mixte	1 889	45	ND
Iacobellis et al. (2005) [38]	Mixte	681	41	ND
				47
				27

Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, l'influence du genre est relativement modeste. Deux études ont rapporté une prévalence de syndrome MHO (défini par une obésité avérée sans syndrome métabolique selon la définition du NCEP-ATP III) un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes obèses, avec une différence intersex d'environ 10 % [39,57] (Tableau 1).

Enfin, en ce qui concerne l'influence de l'ethnie, l'étude NHANES 1999-2004 a montré que parmi les sujets non hispaniques en surpoids et obèses, les noirs ont 18 % de chance de plus que les blancs d'être métaboliquement « sains » pour un même excès pondéral [11]. Une étude sud-africaine a montré récemment que 38 % des femmes

noires ont une sensibilité normale à l'insuline, évaluée par la méthode HOMA (index indirect de la sensibilité à l'insuline), malgré leur obésité [21]. Assez paradoxalement, compte tenu de la physiopathologie du syndrome MHO (voir ci-dessus), peu d'études ont analysé la prévalence du MHO en fonction de la distribution de la masse grasse. Toujours dans l'étude NHANES 1999-2004, déjà citée à plusieurs reprises, si on classe les sujets américains selon leur tour de taille et non pas l'IMC, on note que 36,4 % de sujets avec une obésité abdominale sont métaboliquement « sains » (≤ 1 anomalie cardiométabolique) [11].

Une étude italienne [59] a analysé à la fois des paramètres métaboliques, tels que ceux décrits ci-dessus, et l'indice HOMA [31]. Onze pour cent seulement des sujets qui ont un excès pondéral ne présentent ni syndrome métabolique, ni insulinorésistance et pourraient donc être considérés comme des « MHO purs ». Mais cette étude ayant été réalisée chez des sujets de plus de 40 ans, on peut supposer que ce chiffre aurait été plus élevé dans une population adulte plus jeune [8]. Ce chiffre est néanmoins proche de la valeur de 16,6 % déjà citée ci-dessus se rapportant aux sujets sans aucune anomalie métabolique dans l'étude NHANES 1999-2004 [11].

Études basées sur des tests dynamiques ou des mesures de la sensibilité à l'insuline

De rares autres études ont focalisé leur intérêt sur la mesure de l'insulinorésistance évaluée par différents tests dynamiques *in vivo* [31]. Dans une population allemande, âgée en moyenne de 45 ans, 25 % des sujets obèses ont une sensibilité normale à l'insuline mesurée lors d'une HGPO [12]. Dans une étude américaine, 17 % des individus avec excès de poids et obèses restent sensibles à l'insuline, lorsqu'ils sont évalués par un *insulin suppression test* [60]. Inversement, la même équipe a montré qu'environ 20 % des sujets sensibles à l'insuline ont un surpoids et 5 % sont obèses [15,61]. Dans l'étude multicentrique européenne EGIR, ayant eu recours au *glucose clamp*, la technique de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline, il est étonnant de noter que 74 % des sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m^2 (moyenne d'environ 29 kg/m^2) et un âge d'approximativement 45 ans n'ont pas d'insulinorésistance stricto sensu (hélas, cette étude ne donne pas de valeur correspondante pour la population obèse ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) [62].

CONCLUSION

Les sujets obèses qui ont un phénotype MHO ne sont pas rares. Les études disponibles rapportent une prévalence d'au moins 20 % pour l'absence d'anomalies métaboliques et de 30-50 % pour l'absence de syndrome métabolique. Ces sujets MHO répondent à des caractéristiques anamnestiques, cliniques et biologiques, aisées à déceler par tout clinicien averti.

La physiopathologie de ce phénotype MHO est complexe et représente, sans doute, l'image en miroir de l'autre syndrome, à savoir celui des sujets MONW que nous avons décrit précédemment [4]. On peut, dans le cas du phénotype MHO, invoquer l'absence de graisse viscérale ou hépatique en quantité importante et/ou la protection métabolique apportée par la graisse périphérique sous-cutanée. Quoi qu'il en soit, les taux d'adiponectine sont souvent normaux et, en tout cas, supérieurs chez les sujets MHO par comparaison à ceux des sujets obèses à risque métabolique.

Dans un prochain article, nous tenterons d'évaluer le pronostic des sujets MHO et nous discuterons l'opportunité d'une prise en charge spécifique en analysant les avantages, mais aussi les inconvénients potentiels.

References

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 365:1415-428
2. Scheen AJ (2007) Diabetes, obesity and metabolic syndrome. In: Meckling KA (Ed) *Nutrient-drug interactions*. CRC Press Taylor et Francis, Boca Raton, FL, US, pp. 1-30
3. Scheen AJ (2001) Obesity and diabetes. In: Kopelman PG (Ed) *The management of obesity and related disorders*. Martin Dunitz Ltd, London, UK, 11-44
4. Beck E, Paquot N, Scheen AJ (2008) Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Première partie : diagnostic, physio-pathologie et prévalence. *Obésité* 3:184—193
5. Beck E, Paquot N, Scheen AJ (2008) Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Deuxième partie : pronostic et prise en charge. *Obésité* 3:280-285

6. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S (1998) The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47:699-713
7. 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
8. Sims EA (2001) Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 50:1499-1504
9. Karelis AD, Saint-Pierre DH, Conus F, et al (2004) Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 89:2569-2575
10. Karelis AD (2008) Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 372:1281-1283
11. Wildman 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 two phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 168:1617-1624
12. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al (2008) Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 168:1609-1616
13. 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
14. Bouhours-Nouet N, Dufresne S, Boux de Casson F, et al (2008) High-birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance. Metabolically healthy but obese subjects? *Diabetes Care* 31:1031-1036
15. 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
16. Holt HB, Wild SH, Wareham N, et al (2007) Differential effects of fatness, fitness and physical activity energy expenditure on whole-body, liver and fat insulin sensitivity. *Diabetologia* 50:1698-1706
17. Magis D, Geronoz I, Scheen AJ (2002) Tabagisme, insulinoré-sistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège* 57:575-581
18. 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
19. Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ (2003) Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège* 58:501-507
20. 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
21. Jennings CL, Lambert EV, Collins M, et al (2008) Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity* 16:1602-1609
22. Marchesini G, Melchionda N, Apolone G, et al (2004) The metabolic syndrome in treatment-seeking obese persons. *Metabolism* 53:435-440
23. Hayes L, Pearce MS, Unwin NC (2006) Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond)* 30:970-976
24. 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
25. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R (2004) Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 79:379-384
26. 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
27. Buemann B, Astrup A, Pedersen O, et al (2006) Possible role of adiponectin and insulin sensitivity in mediating the favorable effects of lower body fat mass on blood lipid. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1698-1704
28. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al (2003) Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the HOORN Study. *Obes Res* 11:104-111
29. 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

30. 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* 16:1881-1886

31. Scheen AJ (2007) Évaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie* 62:311-318

32. Aguilar-Salinas CA, Garcia Garcia E, Robles L, et al (2008) High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4075-4079

33. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al (2005) The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4145-4150

34. 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

35. 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

36. Demerath EW, Reed D, Roggers 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

37. Wajchenberg BL (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21:697-738

38. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al (2005) Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res* 13:1116-1122

39. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al (2007) Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic factors in the Framingham Heart study. *Circulation* 116:39-48

40. Després JP (2006) Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 38:52-63

41. Esser N, Scheen AJ (2009) Sujets obèses sans anomalies métaboliques. *Rev Med Liège* 64 (sous presse)

42. De Ferranti S, Mozaffarian D (2008) The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction and metabolic consequences. *Clin Chem* 54:945-955

43. Kotronen A, Yki-Järvinen H (2008) Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:27-38

44. Berk PD (2008) Regulatable fatty acid transport mechanisms are central to the pathophysiology of obesity, fatty liver and metabolic syndrome. *Hepatology* 48:1362-1376

45. Snijder MB, Zimmer PZ, Visser M, et al (2004) Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:402-409

46. Buemann B, Sorensen TI, Pedersen O, et al (2005) Lower-body fat mass as an independent marker of insulin sensitivity - the role of adiponectin. *Int J Obes* 29:624-631

47. 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]

48. Guerre-Millo M (2008) Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 34:12-18

49. Abbasi F, Chu JW, Malendola C, et al (2004) Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 53:585-590

50. Pasquali R (2006) Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 85:1319-1340

51. Scheen A (1997) Perspective in the treatment of insulin resistance. *Hum Reprod* 12:63-71

52. Gannagé-Yared MH, Khalife S, Semaan M, et al (2006) Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotropic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol* 155:167-176

53. Kaplan SA, Meehan AG, Shah A (2006) The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 176:1524-1528

54. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al (2005) Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes* 29:281-286

55. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, et al (2007) Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes* 31:87-96

56. Rogers PM, Mashtalir N, Rathod MA, et al (2007) Metabolically favourable remodeling of human adipose tissue by human adenovirus type 36. *Diabetes* 57:2321-2331

57. 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* 163:427-436

58. Ford ES (2005) Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 28:2745-2749

59. Bonora E, Kiechl J, Oberhollenzer F, et al (1998) Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. *Diabetes* 47:1643-1650

60. McLaughlin T, Abasi F, Cheal K, et al (2003) Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139:802-809

61. 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* 53:495-499

62. 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* 100:1166-1173