

## Sujets de poids normal «métaboliquement obèses» et sujets obèses «métaboliquement sains»

E. Beck, N. Esser, N. Paquot, A. J. Scheen

*Université de Liège Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques Département de médecine CHU Sart Tilman 4000 Liège, Belgique*

### Résumé

Les relations entre poids corporel et anomalies métaboliques ne sont pas univoques. Ainsi, il existe des personnes non obèses métaboliquement anormales (MONW), rarement dépistées en raison d'un poids corporel faussement rassurant, et, à l'inverse, des sujets métaboliquement sains bien qu'ils soient obèses (MHO). La topographie (intra-abdominale/hépatique vs sous-cutanée périphérique) et l'activité hormono-métabolique et pro-inflammatoire différente des dépôts graisseux semblent jouer un rôle déterminant pour expliquer ce paradoxe. Cet article de revue vise à décrire les grands principes de la prise en charge thérapeutique des personnes MONW, dans le but de réduire le risque accru de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires, et de discuter les avantages et inconvénients d'une prise en charge classique de l'obésité chez les patients MHO.

### INTRODUCTION

Si l'obésité est reconnue comme un facteur de risque de troubles métaboliques (syndrome métabolique, diabète de type 2) et de maladies cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, accidents cérébro-vasculaires), les relations entre poids corporel et risque cardio-métabolique ne sont cependant pas univoques.<sup>1</sup> Ainsi, il existe un sous-groupe d'individus avec un poids normal (indice de masse corporelle ou IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> et, en tout cas, < 30 kg/m<sup>2</sup>), mais présentant des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité.<sup>2,3</sup> Dans la littérature anglo-saxonne, ces sujets, dont la prévalence peut être estimée entre 5 et 10% selon les études,<sup>2,3</sup> sont généralement appelés «MONW» (Metabolically obese normal weight).<sup>4</sup> Ces personnes avec un phénotype MONW, caractérisées par un relatif excédent de tissu adipeux viscéral et par une insulino-résistance, présentent, au moins en partie, les mêmes facteurs de risque pour le développement de l'athérosclérose que les personnes obèses.<sup>2-4</sup> Dès lors, l'hypothèse a été émise qu'ils pourraient aussi être à risque de développer des maladies cardiovasculaires ou d'autres pathologies habituellement associées à l'obésité abdominale, dont le diabète de type 2, ce qui semble bien être le cas.<sup>2,4,5</sup> Cependant, ces sujets MONW pourraient ne pas bénéficier de programmes adéquats de prévention et de traitement à cause d'un poids corporel, normal ou à peine augmenté, faussement rassurant.

A l'inverse, de nombreux sujets en surcharge pondérale, présentant même parfois une obésité extrême, sont indemnes de toutes perturbations métaboliques.<sup>6-8</sup> La prévalence est estimée à au moins 20%, et davantage encore chez les femmes jeunes.<sup>7,8</sup> Dans la littérature anglo-saxonne, ils sont appelés de différentes façons, dont notamment MHO pour Metabolically healthy, but obese.<sup>9</sup> Comme les sujets MHO sont dépourvus des facteurs de risque cardio-métabolique habituels du sujet obèse, on peut légitimement se poser la question de savoir quel peut être leur pronostic, notamment quant au risque de survenue d'un diabète de type 2 ou de complications cardiovasculaires.<sup>6,8-10</sup> Même si le risque cardio-métabolique paraît relativement limité, les sujets MHO sont exposés à toutes les autres complications de l'obésité. L'intérêt de proposer une approche thérapeutique spécifique mérite donc certainement d'être discuté, en tentant de sélectionner les modalités ayant le meilleur rapport bénéfices/risques.<sup>9-11</sup>

Cet article a pour but de présenter l'état de la question quant aux objectifs et aux modalités de prise en charge, d'abord des sujets métaboliquement obèses de poids normal (MONW)<sup>2,5</sup> puis des sujets métaboliquement sains bien qu'obèses (MHO) (tableau 1).<sup>7,10</sup>

**Tableau 1. Comparaison des caractéristiques principales des personnes non obèses métaboliquement anormales (MONW) et des sujets avec un phénotype obèse métaboliquement normal (MHQ)**

| Caractéristiques  | Phénotype MONW  | Phénotype MHQ  |
|-------------------|---|--|
| Particularités    | <ul style="list-style-type: none"><li>Sujets non obèses «métaboliquement anormaux»</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>Sujets obèses «métaboliquement sains»</li></ul>  |
| Prévalences       | <ul style="list-style-type: none"><li>5-10% des sujets non obèses</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>20-30% des sujets obèses</li></ul>   |
| Physiopathologies | <ul style="list-style-type: none"><li>Tissu adipeux viscéral (hépatique) excédentaire</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>Tissu adipeux sous-cutané largement prédominant</li></ul>  |
| Pronostics        | <ul style="list-style-type: none"><li>Risque accru de diabète de type 2</li><li>Risque accru de maladies cardio-vasculaires</li></ul>                 | <ul style="list-style-type: none"><li>Risque faible de diabète</li><li>Risque faible de maladies cardio-vasculaires</li></ul>                        |
| Traitements       | <ul style="list-style-type: none"><li>Alimentation saine équilibrée</li><li>Activité physique régulière</li><li>Insulino-sensibilisateurs ?</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Restriction calorique modérée</li><li>Activité physique régulière</li><li>Médicaments anti-obésité ?</li></ul> |

## SUJETS « MÉTABOLIQUEMENT OBÈSES » DE POIDS NORMAL

### Généralités

En général, les sujets MONW sont plus jeunes et plus réactifs au régime et à l'exercice physique que les patients obèses qui ont leur pathologie bien établie.<sup>2-4</sup> Ces observations encourageantes doivent inciter à proposer une prise en charge optimale de ces personnes à risque, basée sur l'adoption d'un style de vie aussi sain que possible.

Les mesures hygiéno-diététiques entraînent une amélioration de la tolérance au glucose ainsi qu'une diminution de l'insulino-résistance et la correction des facteurs de risque de maladies coronariennes.<sup>12-15</sup> Elles permettent la prévention du passage de l'intolérance au glucose au diabète de type 2 et la progression de cette maladie.<sup>16</sup> Il reste cependant à établir si c'est aussi le cas chez les sujets MONW. A priori, il n'y a cependant pas de raison d'en douter si l'on admet que la physiopathologie du syndrome repose sur un substratum commun à celui décrit pour l'obésité abdominale.<sup>2-4</sup>

La base du traitement repose sur la combinaison d'un régime alimentaire de type méditerranéen et d'une pratique régulière d'une activité physique.<sup>14,15,17</sup> En effet, ces modifications du style de vie peuvent modifier les caractéristiques phénotypiques associées à un défaut de sensibilité à l'insuline (augmentation relative de la graisse abdominale et faible niveau habituel d'activité physique) des patients MONW.<sup>2-4</sup> Le cas échéant, il est aussi important d'arrêter le tabac qui diminue la sensibilité à l'insuline, aggrave le risque cardio-métabolique et accélère les processus athérothrombotiques.<sup>18</sup>

### Régime alimentaire

La nécessité d'une perte pondérale, par une restriction alimentaire stricte, paraît, à première vue, moins importante que chez les individus obèses puisque les sujets MONW, par définition, n'ont pas d'excès pondéral marqué.<sup>11</sup> Un régime alimentaire restreint en calories peut, néanmoins, contribuer à diminuer la masse grasse viscérale, accrue chez les sujets MONW.<sup>2-4</sup> De plus, le régime est probablement utile pour prévenir un gain de poids ultérieur, souvent inéluctable avec l'âge, qui pourrait encore augmenter la résistance à l'insuline et accentuer le syndrome métabolique.<sup>19</sup> Le régime alimentaire idéal paraît être le régime méditerranéen qui privilégie les fruits, les légumes, l'huile d'olive et les viandes blanches, sensé améliorer la sensibilité à l'insuline et limiter bien des facteurs de risque classiques de l'athérosclérose.<sup>20</sup> Des modifications qualitatives de l'alimentation, au-delà de la répartition classique des macronutriments, pourraient également exercer des effets favorables dans la prise en charge des personnes présentant un syndrome métabolique,<sup>21</sup> en ce compris sans doute les sujets MONW.

## Exercice physique

L'exercice physique joue un rôle essentiel dans l'approche thérapeutique des individus MONW qui, le plus souvent, sont relativement sédentaires.<sup>24</sup> Il est conseillé de pratiquer au moins 30 minutes d'exercice d'endurance par jour, au moins cinq fois par semaine.<sup>22,23</sup> Il a été rapporté que l'entraînement physique des sujets sédentaires permet de réduire considérablement le risque cardiovasculaire et que cet effet résulte essentiellement d'une amélioration des facteurs de risque métabolique en relation avec l'insulinorésistance.<sup>24</sup> La pratique régulière d'une activité physique de type aérobie est particulièrement recommandée chez les enfants et les adolescents. On sait, en effet, que les sujets jeunes MONW sont souvent sédentaires et il a été rapporté qu'un entraînement en endurance permet de limiter l'apparition ou la progression des marqueurs de risque métabolique dans cette tranche d'âge.<sup>25</sup>

## Traitements médicamenteux

Le traitement pharmacologique est habituellement considéré comme une aide supplémentaire lorsque le régime et l'activité physique ne suffisent pas.<sup>26</sup> Il n'existe, à ce jour, aucune approche pharmacologique qui ait été testée et validée chez les patients MONW. Au vu de la physiopathologie du syndrome,<sup>2-4</sup> il convient sans doute de se focaliser quand même sur une certaine perte de poids (capable de réduire la masse grasse viscérale) et sur la sensibilité à l'insuline (susceptible d'améliorer les troubles métaboliques associés). Aucun médicament destiné à faciliter la perte de poids (orlistat, sibutramine) n'a l'indication officielle chez les personnes avec un IMC < 27 kg/m<sup>2</sup>, faute d'études réalisées dans ce sous-groupe.<sup>27</sup> Pourtant, ces médicaments ont montré une amélioration intéressante des facteurs de risque cardio-métabolique avec une perte de poids relativement limitée, de l'ordre de 5 à 10% du poids initial. De plus, il a été montré que l'orlistat et la sibutramine, et encore davantage le rimonabant (hélas retiré du marché pour raison de sécurité suite à des effets secondaires psychologiques), peuvent exercer des effets métaboliques favorables, au moins en partie, indépendamment de la perte de poids qu'ils peuvent entraîner.<sup>28</sup>

En ce qui concerne les médicaments susceptibles d'améliorer la sensibilité à l'insuline, la metformine pourrait représenter une alternative intéressante. Cependant, les résultats de l'étude BIGPRO, réalisée en France, ont été finalement assez décevants en l'absence d'obésité avérée ou de diabète reconnu.<sup>29</sup> Les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) pourraient théoriquement être utiles par leur effet de redistribution de la masse grasse (du tissu adipeux viscéral, augmenté chez les sujets MONW, vers la graisse sous-cutanée dont la topographie est plus favorable sur le plan métabolique) et leur effet insulino-sensibilisateur marqué (notamment via une élévation des taux d'adiponectine).<sup>30</sup> Cependant, les glitazones sont relativement onéreuses et exposent à d'autres risques (dont une prise de poids, des œdèmes et une incidence accrue de fractures) de telle sorte qu'elles ne doivent certainement pas être prescrites en dehors des indications officielles, dont ne fait pas partie le syndrome MONW.

Il est cependant évident que le patient MONW, tout comme le sujet obèse avec syndrome métabolique, devra bénéficier des traitements pharmacologiques qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge des diverses comorbidités, comme le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle, si ces pathologies sont présentes malgré l'absence d'une surcharge pondérale importante ou d'une obésité.<sup>12</sup> Enfin, il n'est pas exclu que de nouveaux médicaments puissent être un jour utilisés chez les patients MONW, bien entendu en complément des mesures hygiéno-diététiques,<sup>31</sup> pour viser davantage l'adiposopathie viscérale que la masse grasse corporelle totale proprement dite.<sup>32</sup>

## SUJETS « MÉTABOLIQUEMENT SAINS », BIEN QU'OBÈSES

### Généralités

Si les médecins praticiens et les patients sont de mieux en mieux informés quant au risque associé à l'obésité abdominale et à l'importance de corriger l'adiposité viscérale pour améliorer le pronostic cardiovasculaire,<sup>33</sup> les recommandations concernant la prise en charge des personnes obèses mais métaboliquement normales sont quasi inexistantes. D'une façon générale, le message-clé est que les personnes avec un phénotype MHO devraient, avant tout, bénéficier de mesures hygiéno-diététiques, plutôt que d'envisager une quelconque intervention pharmacologique.<sup>26,31</sup> Ces mesures doivent, en première intention, veiller à éviter la progression vers un syndrome métabolique, notamment avec l'âge.<sup>34</sup> La prévention de l'accumulation de graisse dans le foie pourrait être considérée comme un objectif prioritaire pour le maintien de la sensibilité à l'insuline, la protection vis-à-vis de la survenue d'anomalies métaboliques et la prévention de l'athérosclérose.<sup>35</sup> La prise en charge doit combiner, d'une part, un régime modérément restrictif en calories, d'autre part, une pratique régulière de l'activité physique.

Il est aussi crucial d'éviter le tabagisme dont on connaît le rôle délétère sur l'insulinorésistance<sup>18</sup> et une consommation régulière excessive d'alcool qui, non seulement contribue à l'excès de poids, mais aussi, en cas d'apport exagéré, réduit la sensibilité à l'insuline.<sup>36</sup> Ces deux toxicomanies pourraient donc contribuer à transformer un phénotype MHO en un phénotype métaboliquement anormal.

### Régime alimentaire

La règle dans le traitement de l'obésité est d'imposer un régime hypocalorique. Cependant, la tentative de perte de poids par un régime restrictif strict pourrait s'avérer contre-productive chez les sujets MHO.<sup>9,37</sup> En effet, ces individus sont prédisposés, de par leur profil de sensibilité à l'insuline conservée, à une certaine résistance à la perte de poids et à une tendance à en reprendre au moindre excès alimentaire. Ainsi, le taux de succès dans ce sous-groupe est particulièrement faible.<sup>6</sup> De plus, des régimes extrêmes (ou associés à des mesures pharmacologiques visant à réduire le poids drastiquement) pourraient avoir des effets hormono-métaboliques contre-productifs.<sup>9</sup> Une étude coréenne a rapporté qu'un régime modérément restrictif (- 300 kcal/jour) pendant douze semaines, entraînant une perte de 3% du poids de départ, a significativement amélioré le profil métabolique des sujets obèses avec anomalies initiales, mais n'a pas entraîné de modifications significatives du profil lipidique et des paramètres inflammatoires chez les sujets MHO.<sup>38</sup> Une autre étude, utilisant une restriction plus sévère (- 500-800 kcal/jour) a montré, après six mois de suivi et une perte de 6 à 7% du poids initial, une amélioration significative de la sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses ménopausées non diabétiques à risque alors qu'une détérioration de la sensibilité à l'insuline a été observée, de façon étonnante, chez les personnes MHO.<sup>39</sup> Ces résultats, obtenus sur de petites séries, méritent certainement d'être vérifiés car ils pourraient avoir d'importantes implications en pratique clinique. Dès lors, la vraie question, toujours non résolue, est de savoir s'il est nécessaire de s'évertuer à faire perdre du poids (souvent sans grand succès) chez ces sujets MHO, étant donné leur profil métabolique globalement favorable.<sup>9,11</sup> En fait, la pratique régulière d'une activité physique de type endurance paraît être plus bénéfique chez les sujets MHO que la surveillance d'un régime alimentaire plus ou moins strict.<sup>31,40,41</sup>

### Exercice physique

Les personnes MHO sont déjà plus actives que les sujets obèses avec syndrome métabolique.<sup>7,8</sup> L'exercice physique, indépendamment de toute perte de poids, améliore la sensibilité à l'insuline.<sup>22</sup> Une étude canadienne a montré que la bonne forme physique (cardiorespiratory fitness) est associée avec une sensibilité à l'insuline élevée, même chez des femmes en surpoids ou obèses ménopausées.<sup>42</sup> Par ailleurs, un haut niveau d'entraînement cardio-respiratoire diminue les marqueurs de l'inflammation comme la concentration de la Créactive Protéine (CRP),<sup>43</sup> ce qui pourrait contribuer à réduire le taux de morbi-mortalité cardiovasculaire. Cet effet, a priori, devrait être d'autant plus intéressant qu'il existe un syndrome métabolique associé à l'obésité,<sup>44</sup> ce qui, par définition, n'est pas le cas chez les sujets MHO.

Le rôle crucial de l'activité physique a été démontré aussi bien chez les sujets jeunes (enfants et adolescents)<sup>45</sup> que chez les personnes âgées, par exemple au-delà de 60 ans.<sup>46</sup> L'effet favorable existe indépendamment du niveau d'adiposité viscérale ou sous-cutanée<sup>40</sup> et peut être détecté même en l'absence de perte pondérale.<sup>41</sup> Il est donc indispensable de promouvoir une activité physique régulière, à tout âge, pour maintenir un profil métabolique aussi favorable que possible, malgré la présence d'une surcharge pondérale ou d'une obésité.

### Médicaments

Les sujets MHO sont essentiellement handicapés par leur surcharge pondérale qui, si elle ne s'accompagne pas d'anomalies métaboliques, est néanmoins associée à des complications susceptibles d'hypothéquer la qualité de vie, voire même dans certains cas l'espérance de vie et ce, d'autant plus qu'ils sont confrontés à une obésité sévère.<sup>7,10</sup> Le recours à une approche pharmacologique pourrait donc faire appel à des médicaments antiobésité susceptibles d'entraîner un amaigrissement important et soutenu, en complément et après échec des mesures hygiéno-diététiques.<sup>26</sup> Les deux seuls médicaments reconnus pour un traitement au long cours de l'obésité sont, à ce jour, l'orlistat et la sibutramine. Force est cependant de reconnaître que la perte pondérale moyenne obtenue avec l'un ou l'autre de ces médicaments est relativement modérée, après un à quatre ans de suivi, en comparaison avec un placebo.<sup>27</sup> Si une perte de 5 à 10% du poids de départ est suffisante pour améliorer, parfois de façon substantielle, les anomalies métaboliques et le risque de développer un diabète de type 2,<sup>33</sup> pareil amaigrissement n'est sans doute pas capable d'influencer favorablement les autres complications, mécaniques ou psychologiques, liées à l'obésité sévère. Dès lors, le recours à un médicament antiobésité ne peut être envisagé au long cours que chez les patients obèses qui ont montré une excellente réponse dans les trois premiers mois de traitement et chez lesquels la poursuite du traitement pourrait, à terme, conduire à une perte de poids particulièrement importante.

En cas d'échec, une solution chirurgicale peut être envisagée, en évaluant bien le rapport bénéfices/risques de ce type de solution et en privilégiant une approche multidisciplinaire.

## CONCLUSION

Les personnes MONW sont exposées, dans une certaine mesure, aux facteurs de risque du syndrome métabolique au même titre que les sujets avec obésité abdominale. Il est important, d'un point de vue de santé publique, de repérer ces sujets MONW qui, généralement, passent au travers du dépistage en raison d'un IMC normal ou quasi normal. La prise en charge doit être multifactorielle, en privilégiant les mesures hygiéno-diététiques. Par définition, les médicaments antibésité n'ont pas été testés dans cette population particulière. De plus, les données concernant l'effet des médicaments exerçant des effets métaboliques favorables spécifiques (metformine, glitazones, etc.) sont également rares chez les personnes MONW. Il n'y a cependant pas de raison de ne pas traiter spécifiquement les facteurs de risque cardio-métabolique dans cette population particulière, en insistant sur une alimentation saine et la pratique régulière d'une activité physique, tout en réservant les médicaments pour le traitement spécifique des éventuelles comorbidités déjà présentes.

Quant aux sujets obèses avec un phénotype MHO, ils ne sont pas rares mais leur pronostic à long terme reste mal connu. Le risque cardio-métabolique semble faible, quoique modérément augmenté dans certaines études, y compris en ce qui concerne la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les modalités thérapeutiques sont également mal étayées, même s'il apparaît que les mesures hygiéno-diététiques doivent, ici aussi, être privilégiées. Dans cette population spécifique, le maintien d'une activité physique régulière paraît plus intéressant que le recours à un régime restrictif plus ou moins sévère qui pourrait même, dans certains cas, s'avérer contre-productif. Dans la pratique médicale, il est donc important d'éduquer les professionnels de la santé vis-à-vis de l'hétérogénéité du syndrome obésité et des différentes stratégies de prise en charge en fonction des sous-types d'individus obèses.

## Bibliographie:

\* à lire \*\* à lire absolument

1 \*\* Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering. Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168:1617-24.

2 Beck N, Scheen AJ. Sujets «métaboliquement obèses» sans excès de poids : un phénotype interpellant. *Rev Med Liège* 2009;64:14-22.

3 Beck E, Paquot N, Scheen AJ. Sujets «métaboliquement obèses» de poids normal. 1re partie : Diagnostic, physiopathologie et prévalence. *Obésité* 2008;3:184-93.

4 \* Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.

5 Beck E, Paquot N, Scheen AJ. Sujets «métaboliquement obèses» de poids normal. 2e partie : Pronostic et prise en charge. *Obésité* 2008;3:280-5.

6 Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy ? *Metabolism* 2001 ;50:1499-504.

7 Esser N, Scheen AJ. Sujets obèses sans anomalies métaboliques. *Rev Med Liège* 2009;64:148-57.

8 Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Sujets «métaboliquement sains», bien qu'obèses. 1re partie : Diagnostic, physiopathologie et prévalence. *Obésité* 2009;4:56-65.

9 Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008;372:1281-3.

10 Esser N, Paquot N, Scheen AJ. Sujets «métaboliquement sains», bien qu'obèses. 2e partie : Pronostic et prise en charge. *Obésité* 2009;4:134-41.

11 Colombo O, Villani S, Pinelli G, et al. To treat or not to treat : Comparison of different criteria used to determine whether weight loss is to be recommended. *Nutr J* 2008;7:5.

12 Scheen AJ. Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol* 2004;29:31-45.

13 Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association/National heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52.

- 14 Lindström J, Ilinane-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention : Follow-up of the Finnish diabetes prevention study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
- 15 Basdevant A, Laville M, Ziegler O. Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement des obésités. *Diab Metab* 1998;24(Suppl. 2):1-48.
- 16 Scheen AJ. Diabetes, obesity, and metabolic syndrome. In : Ed : Meckling KA (eds), Nutrient-drug interactions. Boca Raton : CRC Press Taylor & Francis, 2007: 1-30.
- 17 Scheen AJ. Nutritional counseling for overweight patients and patients with metabolic syndrome. In : Perk J, Mathes P, Gohlke H, et al (eds). *Cardiovascular prevention and rehabilitation*. London ; Springer-Verlag, 2007:201-11.
- 18 Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87: 801-9.
- 19 Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:46-60.
- 20 Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1268-74.
- 21 Minich DM, Bland JS. Dietary management of the metabolic syndrome beyond macronutrients. *Nutr Rev* 2008;66:429-44.
- 22 Scheen AJ, Paquot N. Effets bénéfiques de l'activité physique sur les facteurs de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2001;56:239-43.
- 23 Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:76-88.
- 24 Gill JM, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults : Interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)* 2006;110: 409-25.
- 25 DuBose KD, Eisenmann JC, Donnelly JE. Aerobic fitness attenuates the metabolic syndrome score in normal-weight, at-risk-for-overweight, and overweight children. *Pediatrics* 2007;120:e 1262-8.
- 26 Scheen AJ. The future of obesity : Newdrugs versus lifestyle interventions ? *Exp Opin Invest Drugs* 2008; 17: 263-7.
- 27 Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharma cotherapy for obesity and overweight : Updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
- 28 Scheen AJ, Paquot N. Pharmacological treatment of obesity, food intake, and reversal of metabolic disorders. *Curr Nutr Food Sci* 2007;3:123-33.
- 29 Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, BIGPRO Study Group. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. *Diabetes Care* 1994;19:920-6.
- 30 Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2784-91.
- 31 Scheen AJ. Integrated approach to treatment and prevention. In : *Pharmacotherapy of obesity. Options and alternatives* (Eds : Hofbauer KG, Keller U, Boss O). Boca Raton : CRC Press, 2004:449-63.
- 32 \* Bays H, Dujovne CA. Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:144-56.
- 33 \* Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome : Contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2008;28:1039-49.
- 34 Hayes L, Pearce MS, Unwin NC. Lifecourse predictors of normal metabolic parameters in overweight and obese adults. *Int J Obes* 2006;30:970-6.
- 35 \* Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609-16.
- 36 Magis D, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcool, sensibilité à l'insuline et diabète sucré. *Rev Med Liège* 2003;58: 501-7.
- 37 Perseghin G. Is a nutritional therapeutic approach unsuitable for metabolically healthy but obese women ? *Diabetologia* 2008;51:1567-9.
- 38 Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, et al. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals : Low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2006;30:1529-34.

39 Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women : Effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 2008;51:1752-4.

40 Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, et al. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care* 2005;28:895-901.

41 Ekelund U, Franks PW, Sharp S, et al. Increase in physical activity energy expenditure is associated with reduced metabolic risk independent of change in fat ness and fitness. *Diabetes Care* 2007;30:2101-6.

42 Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, et al. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women : A Montreal Ottawa new emerging team study. *Metabolism* 2008;57:1293-8.

43 Hamer M. The relative influences of fitness and fat ness on inflammatory factors. *Prev Med* 2007;44:3-11.

44 Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on ail-cause and cardiovascular disease mor tality in men. *Arch Intern Med* 2004;164:1092-7.

45 Eisenmann JC. Aerobic fitness, fatness and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Acta Pae diatr* 2007;96:1723-9.

46 Sui X, LaMonte MJ, Laditka JN, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 2007;298:2507-16.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> \* à lire \*\* à lire absolument