

Obésité métabolique poids normal : tout ce que doit savoir le praticien !

Normal weight metabolic obesity:
everything the practitioner needs to know!

F. Benmediouni¹, M. Ibrir²

1 : Service de médecine interne, Hôpital mixte de Laghouat, Laghouat
2 : Service de médecine interne, CHU Mustapha BACHA, Alger

RÉSUMÉ

L'obésité métabolique poids normal (OMPN) est une entité largement reconnue pour le développement des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2. Malgré cela, elle n'est pas diagnostiquée en pratique courante car il n'existe pas de consensus sur sa définition, et la mesure du degré de résistance à l'insuline ou d'obésité chez des patients apparemment en bonne santé et non obèses n'est pas largement applicable. La prise de conscience de la relation de l'OMPN et d'un risque plus élevé de mortalité de causes cardiovasculaires et d'autres maladies intriquées, nous a incité à faire une revue de littérature en utilisant les bases de données : Pubmed et Cochrane. Nous avons ainsi pu définir cette entité, expliquer ses mécanismes physiopathologiques, ses facteurs étiologiques, préciser ses critères diagnostiques, qu'ils soient anthropométriques, métaboliques-biochimiques ou mixtes, selon bien sûr les derniers consensus, expliquer l'origine des controverses quant aux normes et seuils retenus et enfin, identifier les phénotypes qui caractérisent cette population. L'obésité poids normal raisonne comme un paradoxe mais c'est une entité, malheureusement, réelle et existante. La connaître permettra son dépistage précoce afin d'agir et de la traiter à temps, avant l'installation de complications irréversibles, notamment l'athérosclérose, le diabète II ou la maladie coronarienne.

ABSTRACT

Metabolic obesity normal weight (MONW) is a widely recognized entity for the development of cardiovascular diseases and type II diabetes. Despite this, it's not diagnosed in our practice because of the absence of a consensus on its definition, and measuring the degree of insulin resistance or obesity in apparently healthy and non-obese patients is not widely applicable. Awareness of relationship between NWMO and a higher risk of cardiovascular mortality and other interrelated diseases, prompted us to do a literature review using Pubmed and Cochrane databases. We were thus able to define this entity, explain its pathophysiological mechanisms, its etiological factors, specify its diagnostic criteria, whether anthropometric, metabolic-biochemical or mixed, according of course to the latest consensus, explain the origin of the controversies and finally, identify the phenotypes that characterize this population. Normal weight obesity sounds like a paradox but it is, unfortunately, a real and existing entity. Knowing it will allow its early diagnosis in order to act and treat it at time, before the installation of irreversible complications, in particular atherosclerosis, type II diabetes or coronary artery disease.

Mots clés : OMPN, obésité, insulino-résistance, critères diagnostiques.

Key words: MONW, obesity, Insulin resistance, diagnostic criteria.

INTRODUCTION

L'obésité est définie globalement par un IMC supérieur à 30 kg/m². Elle constitue un véritable facteur de risque cardiovasculaire et elle expose à plusieurs morbidités métaboliques comme la stéatose hépatique et le diabète type II [1,2]. Mais qu'appelle-t-on « Obésité poids normal » ? L'obésité poids normal raisonne comme un paradoxe mais malheureusement c'est une entité réelle et existante. Plusieurs appellations sont disponibles dans la littérature anglo-saxonne, on parle alors de maigre gros, de gras mince, d'obèse métabolique, de personne métaboliquement malade non obèse, ou métaboliquement obèse – poids normal, et enfin d'obèse poids normal. Plusieurs définitions existent également dans la littérature et différents seuils sont utilisés par les scientifiques. On retiendra pour cet article qu'elle est définie par un IMC compris entre 18,5 et 24,9 Kg/m² et un taux de graisse corporelle supérieur à

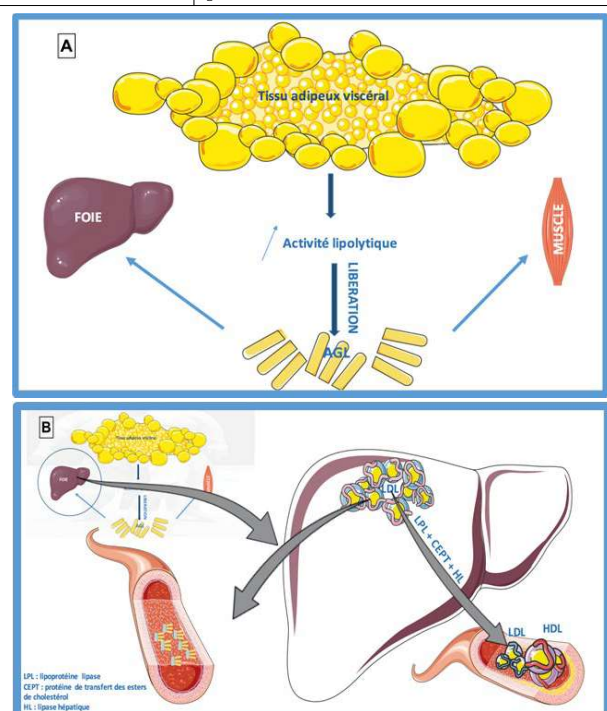
20 ou 25% pour l'homme et à 30 ou 35 % pour la femme [1]. Ce qui expose au même titre que l'obésité aux maladies cardiovasculaires, au diabète II, à l'hypercholestérolémie et à l'hypertension artérielle (HTA) [1]. Une méta-analyse a pu estimer sa prévalence mondiale globale à 30 % [2,3]. Cette prévalence est très variable allant de 5 à 45% et cette forte hétérogénéité serait due à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'emplacement géographique des individus et surtout les différentes définitions de OMPN c.-à-d. l'hétérogénéité des critères sur lesquels l'obésité et les anomalies métaboliques ont été retenues [3].

PHYSIOPATHOLOGIE

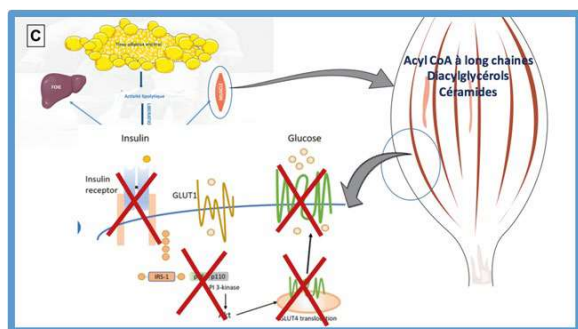
La pierre angulaire de la pathogenèse, complexe et encore insuffisamment connue de l'obésité poids normal, est la quantité accrue de graisse viscérale et sous-cutanée abdominale, la résistance à l'insuline, et l'hyperinsulinémie, qui sont reconnues comme des troubles clés de cette entité [1]. De plus, sur la base des recherches menées jusqu'à présent dans le groupe des obésités métaboliques quel que soit le sexe, l'âge ou l'origine ethnique, on peut conclure que l'accumulation excessive de la graisse, principalement viscérale, affecte négativement le profil lipidique et la pression artérielle et intensifie les processus inflammatoires et thrombotiques, ainsi que le stress oxydatif [1]. L'augmentation de la masse du tissu adipeux viscéral provoque une augmentation de l'activité lipolytique et une libération excessive d'acides gras libres, qui s'accumulent dans le foie et les muscles squelettiques Fig. 1A [1]. Au niveau du foie, l'augmentation de la biosynthèse des lipoprotéines de très bas poids moléculaire (VLDL) et la réduction de leur dégradation se traduisent par une augmentation de la concentration des triglycérides dans le plasma sanguin.

FIGURE 1

Conséquences de l'accumulation du tissu adipeux viscéral au niveau des tissus (A : conséquences globales ; B : au niveau du foie ; C : au niveau du muscle)



Sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), la protéine de transfert des esters de cholestérol (CEPT) et la lipase hépatique (HL), des particules de lipoprotéine de bas poids moléculaire (LDL) à fort potentiel athérogène sont formées à partir de particules de VLDL [1]. De plus, le transport lipidique multiplié médié par la CETP génère des particules de HDL de plus grande taille [1]. L'insulino-résistance hépatique se manifeste ainsi par une augmentation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse, ce qui augmente la production endogène de glucose. Celle-ci est associée au développement d'une stéatose hépatique non alcoolique Fig. 1B [1,4]. Dans les muscles squelettiques, l'accumulation de lipides biologiquement actifs comme l'acétyl-CoA à longues chaînes, les diacylglycérols et les céramides, affecte négativement le fonctionnement de la voie de l'insuline, induisant une résistance musculaire à l'insuline, avec altération de la translocation du récepteur de glucose GLUT4 à partir des compartiments intracellulaires vers la membrane réduisant ainsi le transport du glucose à l'intérieur des myocytes, empêchant in fine son absorption Fig. 1C [1,5]. Cela explique en partie la relation complexe entre l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et la dyslipidémie.



Outre cela, les adipocytes hypertrophiques sont également une source de cytokines pro-inflammatoires, puisque le tissu adipeux est considéré comme un organe endocrinien actif et paracrine, qui contribue à l'insulino-résistance, à la fois dans les cellules graisseuses elles même et dans d'autres tissus comme le foie et les muscles [1].

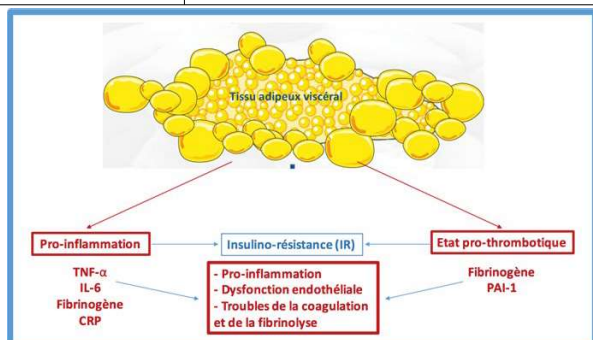
Les médiateurs inflammatoires (TNF- α , interleukine 1) vont activer la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et la voie de la kinase c-Jun N-terminale (JNK) qui constituent le lien entre l'inflammation chronique et la résistance à l'insuline [1].

De plus, il existe une surexpression des cytokines pro-inflammatoires dans le tissu adipeux viscéral dont les adipokines (résistine, leptine, TNF- α et IL-6) qui constituent un lien important entre l'excès de tissu viscéral, la résistance à l'insuline, l'athérosclérose et le diabète II [1,6].

Les états pro-inflammatoires et pro-thrombotiques sont des composantes importantes des désordres métaboliques associés à l'accumulation excessive du tissu adipeux viscéral. L'état pro-inflammatoire est caractérisé par une concentration accrue de cytokines telles que le TNF- α et l'IL-6, et les protéines de la phase aiguë comme le fibrinogène et la C réactive protéine (CRP) [1]. L'état pro-thrombotique est diagnostiqué sur la base de taux élevés de fibrinogène, d'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1 et d'autres facteurs de coagulation [1]. Ce qui contribue non seulement à la résistance des tissus à l'insuline, mais également à un état pro-inflammatoire, à un dysfonctionnement endothélial et à des troubles de la coagulation et de la fibrinolyse Fig. 2 [1].

FIGURE 2

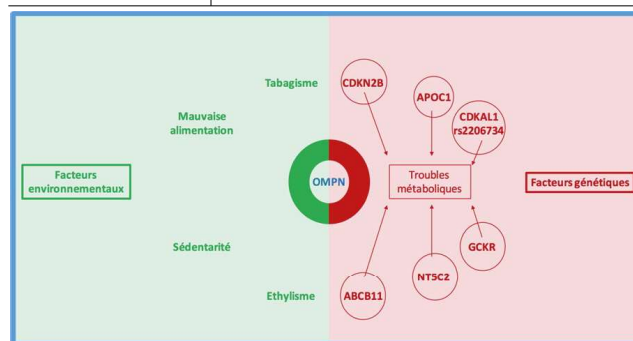
Conséquences de l'état pro-inflammatoire et pro-thrombotique secondaire au tissu adipeux viscéral



Quant à l'HTA, il existe selon les études une relation causale certaine entre la quantité de graisse corporelle notamment l'obésité viscérale, l'insulino-résistance et le développement et le maintien de celle-ci. Cette HTA est due principalement, dans ce contexte, à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques, au dysfonctionnement endothélial, à la résistance à l'insuline et à l'influence des adipokines libérées par le tissu adipeux. L'excès de substrats énergétiques circulant dans la cellule sous forme d'acides gras libres et de glucose, provoque la formation d'une quantité accrue d'acétyl-CoA et par conséquent de NADP dans les mitochondries, ce qui entraîne une augmentation de la biosynthèse des espèces oxygénées réactives (ROS) et le développement du stress oxydatif [1,7].

FIGURE 3

Les facteurs étiologiques de l'obésité métabolique poids normal (OMPN)



FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

La survenue d'OMPN est influencée à la fois par des facteurs environnementaux (manque d'activité physique, mauvaise alimentation, tabagisme, consommation d'alcool) et par des facteurs génétiques Fig. 3 [8]. Sur le plan environnemental, en comparant les habitudes alimentaires, il a été révélé que les femmes atteintes d'OMPN consommaient plus de graisses saturées et moins de fibres que les femmes non obèses et métaboliquement en bonne santé [1,7]. L'effet du tabagisme a été confirmé par plusieurs études [1,9,10] et des recherches dans la population coréenne ont démontré aussi qu'il existe une association entre la prévalence d'OMPN, la consommation modérée d'alcool et la sédentarité. En outre, dans une méta-analyse, Wang et al. ont pu démontrer que le tabagisme et la consommation d'alcool étaient identifiés comme facteurs de risque modifiables d'OMPN dont on doit agir pour la prévenir et la traiter [1].

Sur le plan génétique, il est certain que des facteurs génétiques ont également une influence sur la survenue de l'OMPN [1]. Les données sur des gènes spécifiques sont assez limitées. À titre d'exemple, il a été démontré que le gène CDKAL1 rs2206734 est protecteur du phénotype OMPN. Celui-ci est largement exprimé dans les tissus métaboliques, y compris le tissu adipeux et les cellules β pancréatiques. Il a été aussi prouvé qu'il existe un lien entre les gènes : GSKR, ABCB11, CDKAL1, CDKN2B, NT5C2 et APOC1 et les troubles métaboliques chez les personnes obèses à poids normal [1,11].

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de OMPN comme son nom l'indique se résument à des critères métaboliques, des critères anthropométriques et à l'évaluation du tissu adipeux corporel.

1- Critères anthropométriques

Les mesures anthropométriques sont l'une des méthodes les plus simples permettant d'identifier l'obésité [1].

a- Indice de masse corporelle (IMC)

Le plus couramment utilisé et recommandé par l'OMS et l'International Obesity Task Force (IOTF) est l'IMC [12]. La valeur de l'IMC chez les personnes ayant un poids corporel normal est de 18,5 à 24,9 kg/m².

Sauf que l'IMC présente certaines limites car il ne permet pas d'évaluer la composition corporelle et il ne fait pas la différence entre la masse maigre et la masse grasse [1]. Ainsi, une personne ayant un IMC normal peut avoir une graisse corporelle adéquate ou un excès de graisse, qui peut être masqué par un IMC normal. De plus, les seuils d'IMC ne tiennent pas compte des différences de proportions corporelles dans les différentes populations [1]. À titre d'exemple, le seuil d'obésité recommandé par l'OMS au Liban est de 31,5 kg/

m2 [13], il est $\geq 22,2$ kg/m2 pour les hommes et $\geq 24,5$ kg/m2 pour les femmes pour les adultes éthiopiens [14], $\geq 25,5$, $28,7$ et $\geq 26,2$ kg/m2 pour les femmes blanches, noires et hispaniques, respectivement [15], ou $\geq 24,9$ kg/m2 pour les femmes brésiliennes et $\geq 29,9$ kg/m2 pour les hommes brésiliens. Ce qui implique que les normes des seuils pour ces populations changent.

b- Tour de taille (TT)

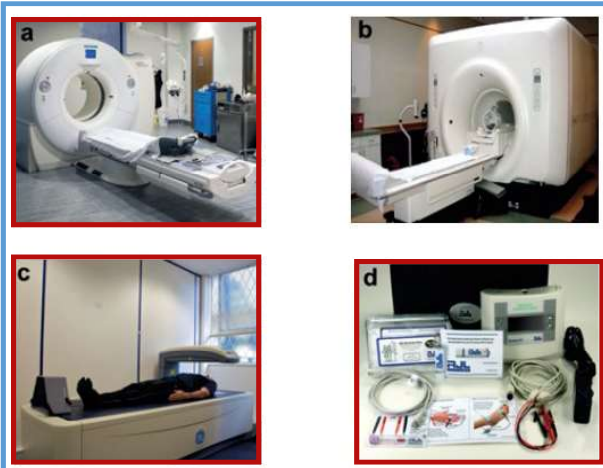
Le meilleur indicateur anthropométrique de la graisse abdominale est le tour de taille [1]. Les normes sont controversées et changent aussi selon les ethnies. On retient pour cet article 102 pour l'homme et 88 pour la femme. Sa mesure est effectuée grâce à une bande non extensible, à mi-chemin entre la côte inférieure et la crête iliaque. En outre, il sert de base à d'autres indicateurs plus complexes, tels que le rapport tour de taille-tour de hanche (TT/TH) (Le tour de hanche (TH) est mesuré à la partie la plus large autour de la hanche) [1]. Ce rapport a gagné en popularité lorsqu'il a été démontré, que seul ou en combinaison avec l'IMC, il était associé à un risque accru de décès, de maladies cardiovasculaires (MCV) et de DTII [1]. Cependant, des études ultérieures ont fourni des preuves que le tour de taille seul est plus fortement associé à la graisse viscérale, qui représente un plus grand risque pour la santé [1]. Une association similaire et parfois légèrement plus forte avec le risque de MCV ou de DTII est démontrée par le rapport TT/Taille. Une explication probable à cela pourrait être que la petite taille est associée à un risque accru de MCV. Chez les enfants et les adolescents encore en croissance, le TT/T peut être un indicateur plus utile de la classification de l'obésité abdominale que le TT seul. Cependant, chez l'adulte, puisque la taille est constante il n'a pas d'intérêt et le TT suffit à la quantifier [1,16].

2- Evaluation du tissu adipeux corporel (TAC)

L'évaluation des dépôts de graisse corporelle constitue aussi un critère diagnostique de l'OMP. Ce test permet une mesure précise des composants individuels du corps, y compris les liquides, la masse maigre et, surtout, le pourcentage de tissu adipeux corporel [1]. La composition corporelle peut être évaluée par diverses méthodes : tomodynamométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM), absorptiométrie à rayons X biénergies (DXA), bio-impédancemétrie électrique (BIA), pléthysmographie hydrostatique, techniques de dilution isotopique et la méthode du pli cutané [1]. Les méthodes les plus courantes sont la TDM, la DXA et la BIA. La pléthysmographie est par contre très intéressante et reste réservée aux centres spécialisés Fig. 4 [1]. Les personnes atteintes d'OMP se caractérisent par une teneur accrue en tissu adipeux, en particulier son dépôt viscéral [1]. Ce stockage excessif de graisse abdominale est l'une des causes de résistance à l'insuline [1,17]. La simple information sur le pourcentage de graisse dans le corps (PGC) est insuffisante. Il est important d'établir donc un seuil qui indiquerait l'existence d'un trouble métabolique. Malgré de nombreuses études, les scientifiques ne sont pas d'accord sur le seuil de PGC au-dessus duquel l'obésité est diagnostiquée [18]. Cela se traduit également par différents seuils utilisés par les scientifiques souhaitant diagnostiquer l'OMP. Un aspect important dans la définition du point limite est l'ajustement selon le sexe. Chez les femmes, la graisse est stockée principalement dans le dépôt glutéofémoral (c'est-à-dire l'obésité gynoïde) et les hommes accumulent la graisse dans un dépôt viscéral et abdominal (c'est-à-dire l'obésité androïde) ce qui implique que les seuils PGC pour le diagnostic d'OMP chez les femmes devraient être plus élevés que chez les hommes [1].

FIGURE 4

Méthodes évaluant le pourcentage du tissu adipeux corporel



En termes de composition corporelle, la tomodynamométrie, aide à déterminer la zone du tissu adipeux et la quantifier. Un dépôt de plus de 100 cm2 permet de poser le diagnostic d'OMP. Katsuki et al. ont pu démontrer une corrélation significative entre les zones de graisse viscérale, les taux de triglycérides sériques et les taux sériques d'insuline à jeun chez les sujets atteints d'OMP [19]. Cette méthode appliquée d'analyse de la composition corporelle par TDM se caractérise par une précision quantitative et qualitative, une résolution d'image, une précision et une sensibilité élevées ; mais malheureusement, elle est coûteuse, nécessite des opérateurs formés et expose le patient aux rayonnements ionisants, ce qui est difficile à appliquer en pratique de routine [1]. La méthode d'absorptiométrie à rayons X bi énergie chez les patients non obèses (IMC < 25Kg/m2) permet de poser le diagnostic d'OMP à partir d'un pourcentage du tissu adipeux corporel > 30 % chez la femme et 25% chez l'homme [20]. Par rapport à la TDM, cette méthode est moins chère et elle expose surtout les patients à une dose de rayonnement beaucoup plus faible [1]. Le rayonnement en DXA est en moyenne de 0,1 à 4,9 μ Sv contre 2 000 à 16 000 en TDM. L'analyse de la composition corporelle réalisée selon la méthode BIA a montré qu'elle permettait de poser le diagnostic d'OMP. Il est à noter que malgré le caractère non invasif de cette méthode et de son faible coût, sa fiabilité reste controversée. Certaines études rapportent sa bonne précision [21]. Tandis que d'autres montrent des résultats médiocres, notamment chez les personnes en surpoids ou obèses par sous-estimation du pourcentage du tissu adipeux [22]. La BIA calcule la quantité de masse sans graisse (MSG) à partir de l'eau corporelle totale. Par conséquent, une déshydratation entraîne une sous-estimation de cette MSG. Cette précision dépend également du nombre de fréquences électriques utilisées - fréquence unique (SF-BIA) ou multifréquence (MF-BIA). L'avantage du MF-BIA par rapport au SF-BIA est la possibilité d'extraire à la fois les liquides intra et extracellulaires de l'eau corporelle [23]. Parmi ces méthodes d'analyse, la DXA constitue le gold standard. Des études ont montré de fortes corrélations entre les paramètres de composition corporelle obtenus par cette méthode et ceux obtenus par TDM et MF-BIE [1]. En revanche, l'analyse de la relation entre les résultats de la TDM et la BIA a montré une corrélation plus faible mais toujours statistiquement significative. Il convient de noter que la DXA est un modèle d'analyse de la composition corporelle à trois compartiments (composants gras, maigres et osseux), tandis que BIA est un modèle à deux compartiments (masse grasse et masse sans graisse) [23]. Ce qui explique son exactitude et sa précision élevées, d'où son utilisation courante comme méthode de référence pour développer et valider les équations bio-impédancemétrique et pour classer la graisse en sous cutanée et en viscérale puisqu'il existe une différence d'absorption des rayons X entre ces deux types de tissu adipeux. Des recherches intéressantes ont été réalisées par Tayefi et al. [24]. Elles ont conclu toutes à ce que le seuil du pourcentage du tissu adipeux corporel en fonction de l'âge et du sexe était beaucoup plus adapté et performant au diagnostic d'OMP, compte tenu de son augmentation physiologique avec l'âge. Il a été aussi proposé un modèle empirique et mathématique spécifique au sexe appelé l'indice d'adiposité viscérale (VAI). Cet indice est basé sur l'IMC, le tour de taille, les triglycérides et le cholestérol HDL :

$$\text{Males : VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TyG}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Females : VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TyG}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Les auteurs ont démontré une forte corrélation positive entre le VAI et la consommation de glucose périphérique pendant le clamp euglycémique hyperinsulinémique et l'utilité de l'index dans l'évaluation d'un éventuel dysfonctionnement du tissu adipeux viscéral (VAD) et du risque cardiovasculaire [1]. Des études ultérieures ont démontré aussi qu'il existe une association entre VAI et la pression artérielle quel que soit le sexe, le syndrome métabolique et l'apnée obstructive du sommeil [1]. C'est aussi un marqueur de substitution utilisé pour estimer le risque de troubles métaboliques liés à l'accumulation du tissu adipeux viscéral [1]. De plus parmi les indices d'obésité évalués (VAI, IMC, TT, TT/Taille), le VAI est le meilleur prédicteur du phénotype OMPN chez les deux sexes. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer sa valeur seuil [1].

3- Critères métaboliques

Ces critères sont nécessaires à être évalués afin d'estimer l'insulino-résistance.

a- Pince métabolique

Le premier à avoir défini cette entité comme la présence d'une résistance à l'insuline (RI) a été Dvorak et al. [17]. Chez les personnes ayant un poids corporel normal (défini par les auteurs comme un IMC < 26,3 kg/m²), on a pu déterminer la sensibilité des tissus à l'insuline à l'aide d'une pince métabolique. Ainsi, la consommation de glucose de 8 mg/min/kg de masse corporelle maigre a été adoptée comme valeur seuil pour le diagnostic de RI. Sur cette base, l'OMPN a été identifiée chez 13 femmes sur 71 (18%). Bien que cette méthode est considérée comme le « gold standard », elle est techniquement assez difficile, longue et coûteuse [1].

b- HOMA – IR index

Dans le but d'évaluer la résistance à l'insuline, HOMA-IR a été développé. Il est basé sur des mesures de la glycémie à jeun et des niveaux d'insuline. Il est calculé à partir de la formule suivante [25], avec une valeur seuil de 1,69 :

$$\text{HOMA – IR} = \frac{\text{fasting insulin} \left(\frac{\text{mU}}{\text{mL}} \right) \times \text{fasting glucose} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right)}{22.5}$$

c- Indice triglycérides-glucose (TyG)

Un grand intérêt dans le diagnostic des troubles métaboliques est porté sur l'indice triglycérides-glucose (TyG), qui est le produit de la glycémie à jeun et des triglycérides à partir de la formule :

$$\text{TyG} = \text{natural logarithm} [\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$$

Le rôle du TyG dans l'identification des sujets OMPN est clair avec un seuil ≥ 8,82 pour les hommes et ≥ 8,73 pour les femmes [25].

Son utilité comme indicateur de la résistance à l'insuline a été confirmée ; L'indice TyG s'est avéré cliniquement utile dans l'identification du syndrome métabolique ; L'augmentation de l'indice TyG a été associée à la présence de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez les enfants et les adolescents en bonne santé ayant un poids corporel normal. L'indice testé a montré une corrélation positive avec la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la glycémie à jeun et les triglycérides, ainsi qu'une corrélation négative avec les concentrations de HDL-c [1]. Les auteurs ont suggéré une forte relation entre la résistance à l'insuline (mesurée par l'indice TyG) et la présence du phénotype OMPN. Typiquement, dans l'identification de l'OMPN, des tests biochimiques sont effectués, impliquant principalement la mesure des niveaux de glucose, d'insuline et de triglycérides. Néanmoins, il existe une tendance à la recherche de nouveaux paramètres biochimiques pouvant indiquer le phénotype d'obésité [1].

d- Autres : Ferritinémie et CRPus

La concentration de ferritine dans le sérum sanguin est un indicateur prometteur. En plus de servir de biomarqueur pour l'évaluation de l'anémie, cette protéine est associée à la fonction de l'insuline et à l'inflammation systémique. La concentration sérique de ferritine est élevée dans l'environnement inflammatoire et est associée à une maladie cardio-métabolique, qui se traduit par une résistance à l'insuline puisqu'il a été démontré que l'incidence du syndrome métabolique et de l'obésité augmente avec l'augmentation des taux sériques de fer et de ferritinémie [1]. Une étude coréenne publiée en 2015 a pu conclure que la ferritine sérique pourrait être un marqueur clinique reflétant le risque et la prévalence de l'OMPN chez les coréens adultes ayant un IMC normal avec des valeurs seuils de 46,87 ng/mL pour les femmes et 127,03 ng/mL pour les hommes. Il faut savoir qu'il n'existe pas à ce jour, dans la littérature, d'études identiques pour la population européenne ou nord-africaine. La CRPus avec une valeur supérieure au 90ème percentile fait aussi partie des critères métaboliques utilisés dans la littérature et en pratique courante [1,27].

4- Critères métaboliques biochimiques et anthropométriques :

Ces dernières années, on a eu tendance à développer des indicateurs utilisant des mesures anthropométriques et des tests biochimiques.

a- Produit d'accumulation des lipides (PAL)

Kahn a proposé un indicateur appelé « produit d'accumulation des lipides » (LAP), basé sur la combinaison des mesures du tour de taille et des triglycérides à jeun. La formule développée suppose différents ajustements du tour de taille pour les hommes et les femmes. Cet indice pourrait avoir des valeurs inférieures à zéro chez les femmes ayant un tour de taille < 58 cm et chez les hommes < 65 cm ce qui constitue un inconvénient majeur lors de son utilisation [28].

$$\text{LAP}_{\text{men}} = \text{TG (mmol/L)} \times (\text{WC (cm)} - 65)$$

$$\text{LAP}_{\text{women}} = \text{TG (mmol/L)} \times (\text{WC (cm)} - 58)$$

Des études ont démontré que le PAL était mieux corrélé aux variables de risque lipidique, de taux d'acide urique et de fréquence cardiaque par rapport à l'IMC. Une autre étude de cet auteur [29] a montré que cet indice est bien meilleur pour identifier les adultes diabétiques que l'IMC. De plus, le LAP peut être utilisé pour prédire le risque de résistance à l'insuline [28], de maladies cardiovasculaires et de syndrome métabolique [1]. Du et al. [30] ont analysé la capacité de VAI et LAP à identifier OMPN en utilisant quatre modèles de diagnostic. Les deux indicateurs se sont avérés fortement associés à ce phénotype d'obésité, quel que soit le modèle de définition adopté. De plus, le LAP et le VAI étaient bien supérieurs aux indicateurs anthropométriques : IMC, TT, TH et TT/Taille. Ces relations ont été observées chez les deux sexes et à tous les âges. Li et al. [31] ont évalué l'utilité de trois indicateurs : LAP, VAI et TyG dans l'identification du syndrome métabolique. Une précision prédictive fiable dans le diagnostic du syndrome métabolique (MetS) a été démontrée dans les critères ATP III et IDF, mais il convient de noter que le LAP s'est avéré être un meilleur paramètre que les autres paramètres utilisés dans l'étude. Les mêmes conclusions ont été tirées par Shin et al. [32], qui, en plus des indicateurs susmentionnés, ont également utilisé TT/Taille pour le diagnostic de MetS [1].

b- Indice cardio-métabolique

Wakabayashi et al., en 2015 [33], ont proposé l'indice cardiométabolique (ICM) dont les composantes sont les résultats de tests de contrôle de routine. ICM = TG/HDLc × TT/Taille. Le rapport TG/HDL-C utilisé reflète des particules de LDL petites, denses et plus athérogènes, ce qui en fait un meilleur prédicteur de maladie coronarienne que les indicateurs athérogènes classiques, y compris le rapport LDL/HDL. Dans leurs travaux, les auteurs soulignent que l'ICM peut être un marqueur utile pour distinguer le diabète et suggèrent une plus grande validité d'utilisation de cet indicateur pour prédire le risque cardiovasculaire par rapport au TT ou au PAL [33]. Les recherches de Liu et al. [34], menées auprès de 47683 participants, ont montré que 11 % d'entre eux (5233 personnes) répondaient aux critères du phénotype OMPN, selon la directive NCEP-ATP III qui s'appliquait spécifiquement aux asiatiques. Ces individus étaient caractérisés par des valeurs plus élevées de l'ICM, de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle diastolique (PAD), du cholestérol total (TC), du FG, du TT, de l'IMC, du TyG, du LDL-C, de l'acide urique, de l'alanine transaminase (ALAT) et la créatinine, et HDL-c inférieur à leurs homologues OMPN (p < 0,001). Cette étude a évalué l'utilité de l'ICM pour identifier les patients atteints d'OMPN et le comparer aux taux d'obésité traditionnels. L'ICM s'est avéré positivement et indépendamment associé à la présence du phénotype OMPN. De plus, il a été confirmé que c'est un meilleur outil de dépistage pour les patients OMPN par rapport à l'IMC et au TT. Li [35] a montré que le LAP et l'ICM sont fortement associés à des taux de glycémie à jeun anormaux chez les chinois non obèses [35].

5- Critères classiques du syndrome métabolique :

Certains scientifiques utilisent des critères diagnostiques du syndrome métabolique classique (MetS) dans leurs recherches sur l'OMPN, selon les critères du National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEPATP III) ou proposés par la Fédération Internationale du Diabète (FID). La coexistence d'au moins trois des cinq troubles cités est synonyme de survenue de MetS [27]. Wildman et al., basé sur les critères classiques a proposé ses propres critères. La présence d'au moins deux anomalies pose le diagnostic d'OMPN [1,27]. Il existe aussi les critères du comité mixte pour l'élaboration des guidelines chinoises sur la prévention et le traitement de la dyslipidémie chez l'adulte (JCDG) et trois critères sont requis pour poser le diagnostic de syndrome métabolique [1]. A noter que les paramètres métaboliques tels que la résistance à l'insuline et l'inflammation sub-clinique ont été largement utilisées pour définir une anomalie métabolique. Cependant, dans la plupart des cas, la résistance à l'insuline et l'inflammation sub-clinique n'ont pas été déterminées, par conséquent, un individu peut être considéré comme métaboliquement malade lorsqu'au moins

deux paramètres du syndrome métabolique sont anormaux^[27]. Par conséquent, le diagnostic OMPN est posé lorsque $18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ avec au moins 02 critères de risque métabolique (Tableau 1).

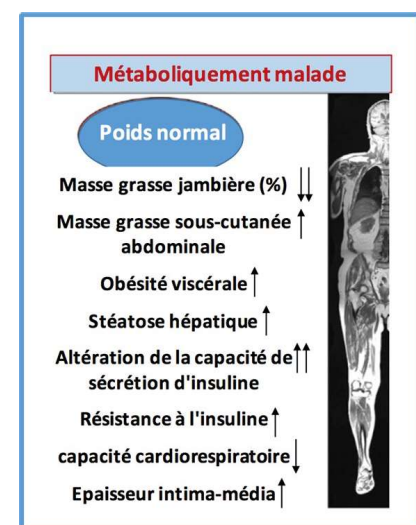
TABLEAU 1	
Paramètres utilisés pour définir le risque métabolique	
Critères du risque métabolique	Paramètres et seuils
1	TA systolique/diastolique $\geq 130/85$ mmHg ou utilisation de traitement antihypertenseur
2	Taux de triglycérides à jeun $\geq 150 \text{ mg/dl}$
3	Taux d'HDL à jeun $< 40 \text{ mg/dl}$ chez les hommes ou $< 50 \text{ mg/dl}$ chez les femmes ou prise de traitement pour la dyslipidémie
4	Glycémie à jeun $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ou utilisation de traitement antidiabétique
5	CRP ultrasensible $> 90^{\text{ème}}$ percentile.
6	HOMA - IR $> 90^{\text{ème}}$ percentile
Métaboliquement sain : < 2 critères de risque métabolique	

(1–4) Déterminants du risque métabolique basés sur les paramètres du syndrome métabolique définis par le National Cholesterol Education Program (NCEP), Adult Treatment Panel III (ATP III) en 2005. (1–6) Déterminants du risque métabolique proposés par Wildman et al. (2008) sur la base des données de la troisième enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES).

Les phénotypes OMPN :

Compte tenu du risque très élevé de maladies cardio-métaboliques et de mortalité chez les sujets présentant une OMPN, il est important de comprendre quels phénotypes caractérisent cette population Fig. 5^[27]. Donc après avoir fait notre revue de littérature nous avons résumé les informations publiées et fourni des données indiquant que chez ces sujets dont le poids est normal,

FIGURE 5 Les différents phénotypes caractérisant l'OMPN



et présentant une hyperglycémie, une dyslipidémie ou une hypertension artérielle, les paramètres couramment utilisés pour déterminer le risque métabolique sont plus fortement associés à une masse grasse relativement faible au niveau des jambes, à une masse grasse abdominale sous-cutanée élevée, à une obésité viscérale ou une stéatose hépatique^[27]. En plus des anomalies du stockage des lipides, ce phénotype est également fortement caractérisé par une altération de la capacité de sécrétion d'insuline, par une résistance à l'insuline, une faible capacité cardiorespiratoire et une augmentation de l'épaisseur intima-média^[27].

TAKE HOME MESSAGES :

- L'obésité métabolique poids normal est sans aucun doute un problème croissant de santé publique.
- Intérêt de son dépistage chez des patients jeunes ayant un poids normal (IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m²) présentant un phénotype caractéristique Fig. 5 ou des antécédents familiaux de maladies métaboliques (dyslipidémie, diabète II, HTA...etc.).
- Concernant les mesures anthropométriques, le tour de taille (TT) représente le meilleur indicateur utilisé en routine.
- L'étude de la composition corporelle permet une mesure précise des composants individuels du corps, y compris les liquides, la masse maigre et, surtout, le pourcentage de tissu adipeux corporel.
- L'absorptiométrie à rayons X biénergies est le gold standard en matière d'étude de la composition corporelle. Elle est plus précise que la bio-impédancemétrie électrique et expose à une dose de rayonnement faible par rapport à la TDM.
- Les moyens de mesure de l'insulino-résistance les plus intéressants sont l'HOMA-IR et l'indice triglycérides - glucose (TyG).

- Les critères métaboliques et l'étude du pourcentage du tissu adipeux restent complexes et non utilisés en pratique courante d'où la tendance à l'utilisation des critères classiques du MetS.
- Le diagnostic de l'OMPN associée : $18,5 < \text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ en plus d'au moins 02 critères de risque métabolique.
- Plusieurs phénotypes ont été identifiés dans la littérature et contribuent au ciblage de la population à dépister.
- L'identification des critères nécessaire pour définir la population cible reste à déterminer par des études ultérieures.
- La prise en charge précoce de cette entité est nécessaire afin d'éviter l'installation de complications irréversibles comme l'athérosclérose, le diabète II et la maladie coronarienne.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Waldemar P. Dudzinska W. Lubkowska A. Metabolic Obesity in People with Normal Body Weight (MONW)—Review of Diagnostic Criteria. Review of Diagnostic Criteria. Int. J. Environ. Res. Public Health (2022)19:624.
- 2 : Wang W. et al. Metabolically healthy obesity and unhealthy normal weight rural adults in Xinjiang: prevalence and the associated factors. Wang et al. BMC Public Health (2021) 21:1940.
- 3 : Zheng Q. et al. Prevalence and epidemiological determinants of metabolically obese but normal-weight in Chinese population. Zheng et al. BMC Public Health (2020) 20:487.
- 4 : Stefan N.; Schick F.; Häring H.U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Cell Metab. 2017, 26, 292–300.
- 5 : Zaid, H.; Antonescu, C.N.; Randhawa, V.K.; Klip, A. Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. Biochem. J. 2008, 413, 201–215.
- 6 : Kershaw, E.E.; Flier, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 2548–2556.
- 7 : Ceriello, A.; Motz, E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004, 24, 816–823.
- 8 : Beck E., Paquot N., Scheen A.J. Sujets « métaboliquement obèses » de poids normal. Première partie : diagnostic, physiopathologie et prévalence. Obésité (2008), vol. 3, iss. 3, pp. 184–193.
- 9 : Hajian-Tilaki, K.; Heidari, B. Metabolically healthy obese and unhealthy normal weight in Iranian adult population: Prevalence and the associated factors. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2017, 12, 129–134.
- 10 : Lee, K. Metabolically obese but normal weight (MONW) and metabolically healthy but obese (MHO) phenotypes in Koreans: Characteristics and health behaviors. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2009, 18, 280–284.
- 11 : Park, J.M.; Park, D.H.; Song, Y.; Kim, J.O.; Choi, J.E.; Kwon, Y.J.; Kim, S.J.; Lee, J.W.; Hong, K.W. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. Sci. Rep. 2021, 11, 2279.
- 12 : Nuttall, F.Q. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. Nutr. Today 2015, 50, 117–128.
- 13 : Itani, L.; Kreidieh, D.; El Masri, D.; Tannir, H.; Chehade, L.; El Ghoch, M. Revising BMI Cut-Off Points for Obesity in a Weight Management Setting in Lebanon. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 3832.
- 14 : Sinaga, M.; Worku, M.; Yemane, T.; Tegene, E.; Wakayo, T.; Girma, T.; Lindstrom, D.; Belachew, T. Optimal cut-off for obesity and markers of metabolic syndrome for Ethiopian adults. Nutr. J. 2018, 17.
- 15 : Rahman, M.; Berenson, A.B. Accuracy of Current Body Mass Index Obesity Classification for White, Black, and Hispanic Reproductive-Age Women. Obstet. Gynecol. 2010, 115, 982–988.
- 16 : Ross, R.; Neelander, I.J.; Yamashita, S.; Shai, I.; Seidell, J.; Magni, P.; Santos, R.D.; Arsénault, B.; Cuevas, A.; Hu, F.B.; et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat. Rev. Endocrinol. 2020, 16, 177–189.
- 17 : Dvorak, R.V.; DeNino, W.F.; Ades, P.A.; Poehlman, E.T. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. Diabetes 1999, 48, 2210–2214.
- 18 : Woolcott, O.O.; Bergman, R.N. Relative fat mass (RFM) as a new estimator of whole-body fat percentage—A cross-sectional study in American adult individuals. Sci. Rep. 2018, 8, 10980.
- 19 : Katsuki, A.; Sumida, Y.; Urakawa, H.; Gabazza, E.C.; Murashima, S.; Maruyama, N.; Morioka, K.; Nakatani, K.; Yano, Y.; Adachi, Y. 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 2003, 26, 2341–2344.
- 20 : De Lorenzo, A.; Martinoli, R.; Vaia, F.; Di Renzo, L. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2006, 16, 513–523.
- 21 : Jebb, S.A.; Siervo, M.; Murgatroyd, P.R.; Evans, S.; Frühbeck, G.; Prentice, A.M. Validity of the leg-to-leg bioimpedance to estimate changes in body fat during weight loss and regain in overweight women: A comparison with multi-compartment models. Int. J. Obes. 2007, 31, 756–762.
- 22 : Deurenberg, P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. Am. J. Clin. Nutr. 1996, 64, 23 : Liao, Y.S.; Li, H.C.; Lu, H.K.; Lai, C.L.; Wang, Y.S.; Hsieh, K.C. Comparison of bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry for total and segmental bone mineral content with a three-compartment model. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 2595.
- 24 : Tayefi, M.; Tayefi, B.; Darroudi, S.; Mohammadi-Bajiran, M.; Mouhebbati, M.; Heidari-Bakavoli, A.; Ebrahimi, M.; Ferns, G.A.; Esmaily, H.; Dabaghian, M.; et al. There is an association between body fat percentage and metabolic abnormality in normal weight subjects: Iranian large population. Transl. Metab. Syndr. Res. 2019, 2, 11–16.
- 25 : Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985, 28, 412–419.
- 26 : Lee, S.H.; Han, K.; Yang, H.K.; Kim, H.S.; Cho, J.H.; Kwon, H.S.; Park, Y.M.; Cha, B.Y.; Yoon, K.H. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. Nutr. Diabetes 2015, 5, 149.
- 27 : Norbert S. Fritz S. Hans-Ulrich H. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Cell Metabolism 26, August 1, 2017.
- 28 : Kahn, H.S. The lipid accumulation product "performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk : A population-based comparison. BMC Cardiovasc. Disord. 2005, 5, 1–10.
- 29 : Kahn, H.S. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: A population-based comparison. Diabetes Care 2006, 29, 151–153.
- 30 : Brahimi, A.; Rivadeneira, F.; Muka, T.; Sijbrands, E.J.G.; Franco, O.H.; Dehghan, A.; Kavousi, M. Novel metabolic indices and incident type 2 diabetes among women and men: The Rotterdam Study. Diabetologia 2019, 62, 1581–1590.
- 31 : Li, R.; Li, Q.; Cui, M.; Yin, Z.; Li, L.; Zhong, T.; Huo, Y.; Xi, P. Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. J. Diabetes Investig. 2018, 9, 411–418.
- 32 : Shin, K.A.; Kim, Y.J. Usefulness of surrogate markers of body fat distribution for predicting metabolic syndrome in middle-aged and older Korean populations. Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther. 2019, 12, 2251–2259.
- 33 : Wakabayashi, I.; Daimon, T. The "cardiometabolic index" as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. Clin. Chim. Acta 2015, 438, 274–278.
- 34 : Liu, X.; Wu, Q.; Yan, G.; Duan, J.; Chen, Z.; Yang, P.; Bragazzi, N.L.; Lu, Y.; Yuan, H. Cardiometabolic index: A new tool for screening the metabolically obese normal weight phenotype. J. Endocrinol. Investig. 2021, 44, 1253–1261.
- 35 : Li, H.H.; Wang, J.M.; Ji, Y.X.; Lin, L.; Li, S.W.; Cai, D.; Huang, S.; Hua, F.; Liu, X.Z. Association of Visceral Adiposity Surrogates with Impaired Fasting Glucose in Nonobese Individuals. Metab. Syndr. Relat. Disord. 2020, 18, 128–133.
- 36 : Norbert S. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. Lancet Diabetes Endocrinol (2020) 8 : 616–27.