



HAL
open science

Phénotype “ obésité à profil cardiométabolique normal ” et risque de pathologies chroniques dans les cohortes Whitehall II et GAZEL

Guy-Marino Hinnouho

► **To cite this version:**

Guy-Marino Hinnouho. Phénotype “ obésité à profil cardiométabolique normal ” et risque de pathologies chroniques dans les cohortes Whitehall II et GAZEL. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T060 . tel-01385716

HAL Id: tel-01385716

<https://theses.hal.science/tel-01385716>

Submitted on 22 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École Doctorale 420 de Santé Publique

THÈSE

pour l'obtention
du **DIPLÔME DE DOCTORAT**
de l'Université **Paris-Sud XI**

en **Santé Publique - Épidémiologie**

Présentée et soutenue publiquement par
Guy-Marino HINNOUHO
le 21 Octobre 2014

**PHENOTYPE « OBESITE A PROFIL CARDIOMETABOLIQUE NORMAL » ET
RISQUE DE PATHOLOGIES CHRONIQUES DANS LES COHORTES
WHITEHALL II ET GAZEL**

Directeur de thèse : **Sébastien CZERNICHOW**
Co-directrice de thèse : **Archana SINGH-MANOUX**

JURY

Jean BOUYER	Président
Emmanuelle KESSE-GUYOT	Rapporteur
Eric BRUCKERT	Rapporteur
Jean-Michel OPPERT	Examineur
Marie PIGEYRE	Examineur
Sébastien CZERNICHOW	Directeur de thèse
Archana SINGH-MANOUX	Co-directrice de thèse

Résumé

L'obésité est devenue un véritable problème de santé publique. Elle est fréquemment associée à plusieurs anomalies cardiométaboliques telles que l'hypertension artérielle, l'insulinorésistance et les dyslipidémies qui font le lit du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. Cependant la fréquence de ces anomalies varie considérablement parmi les sujets obèses faisant de cette maladie chronique une situation clinique très hétérogène. A ce titre un nouveau concept a émergé, impliquant une population de patients sans facteurs de risque apparents, appelé « obèse métaboliquement sain » ou « metabolically healthy obese » (MHO). Des efforts sont en cours pour comprendre les mécanismes sous-jacents à ce phénotype et ses conséquences à long terme. L'objectif principal de cette thèse était d'étudier le lien entre le phénotype MHO et diverses pathologies chroniques connues pour être associées à l'obésité. Les données provenant des cohortes Whitehall II et GAZEL ont été utilisées pour examiner les associations entre le phénotype MHO et la mortalité, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et la dépression. En comparaison aux sujets de poids normal métaboliquement sains, les individus MHO ont un risque accru de mortalité globale et cardiovasculaire, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires mais pas de dépression. Comparés aux sujets obèses avec anomalies métaboliques, les individus MHO ont un risque similaire de mortalité et de maladies cardiovasculaires, mais un moindre risque de diabète de type 2 et dépression. Nos résultats suggèrent que l'obésité à profil cardiométabolique normal n'est pas une condition bénigne. Une meilleure compréhension de ce phénotype contribuera à améliorer la décision thérapeutique et aidera peut-être à identifier des cibles thérapeutiques nouvelles.

Abstract

Obesity has become a major public health concern. It is frequently associated with several cardiometabolic abnormalities such as hypertension, insulin resistance and dyslipidemia leading to type 2 diabetes and cardiovascular disease. However, the frequency of these abnormalities varies widely among obese subjects, making this chronic condition a very heterogeneous clinical situation. As such a new concept has emerged, involving a population of patients without metabolic risk, called "metabolically healthy obese" (MHO). Intense interest surrounds the MHO phenotype with on-going efforts to understand the mechanisms underlying this phenotype and its long-term consequences. The main objective of this thesis was to study the relationship between the MHO phenotype and various chronic diseases known to be associated with obesity. Data from the Whitehall II and GAZEL cohorts were used to examine associations between this phenotype and mortality, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and depression. Compared to metabolically healthy normal weight subjects, MHO individuals have an increased risk of overall and cardiovascular mortality, type 2 diabetes and cardiovascular diseases, but not depression. Compared to metabolically unhealthy obese subjects, MHO individuals have a similar risk of mortality and cardiovascular disease, but a lower risk of type 2 diabetes, and depression. Our results suggest that obesity with normal cardiometabolic profile is not a benign condition. A better understanding of this phenotype will enhance therapeutic decision making and possibly help to identify new therapeutic targets.

Mots clés : obésité; syndrome métabolique; insulino-résistance; obèses métaboliquement sains; inflammation; mortalité; maladies cardiovasculaires; diabète de type 2; symptômes dépressifs; cohortes; épidémiologie.

Key words : obesity; metabolic syndrome; insulin resistance; metabolically healthy obese (MHO); inflammation; mortality; cardiovascular diseases; type 2 diabetes; depressive symptoms; cohorts; epidemiology.

Thèse préparée au sein de

L'Unité Inserm U1018- Epidémiologie des déterminants professionnels et sociaux de la santé

L'UMS 011- Cohortes épidémiologiques en population (Inserm-UVSQ)

Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP)

Hôpital Paul Brousse-Bâtiment 15/16- Porte D- secteur violet

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif Cedex

France

Remerciements

Cette thèse est le résultat de trois années de travail au cours desquelles j'ai eu la chance de pouvoir compter sur l'aide, le soutien ou tout simplement la bonne humeur de nombreuses personnes que je souhaite remercier sincèrement ici.

En premier lieu bien sûr, mon directeur et ma co-directrice de thèse, Sébastien Czernichow et Archana Singh-Manoux. Ce travail est le fruit de leur expérience dont ils ont su me faire profiter, des enseignements qu'ils m'ont prodigués, ainsi que du soutien et de la confiance qu'ils m'ont témoignés. Ils ont su susciter en moi un vif intérêt pour les questions de santé publique en général et d'épidémiologie en particulier. L'expérience acquise sous leur direction m'est inestimable.

Je souhaite remercier Jean Bouyer, qui a accepté de présider le jury de cette thèse. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Eric Bruckert et Emmanuelle Kesse-Guyot, qui ont accepté d'en être les rapporteurs. Merci également à Jean-Michel Oppert et Marie Pigeyre pour leur présence au sein de ce jury en tant qu'examineurs. C'est pour moi un honneur de voir ce travail évaluer par des scientifiques de leur envergure.

Ce travail a profité de l'implication de Mika Kivimaki, David Batty, Eric J Brunner, Aline Dugravot et Hermann Nabi mais aussi de Marie Zins, Marcel Goldberg, Alice Gueguen, Cédric Lemogne et Joan Matta. Je les remercie pour la pertinence de leurs remarques qui m'ont permis d'améliorer considérablement la qualité des articles écrits.

La bonne humeur des membres du CESP m'a été précieuse durant ces trois années. Il serait trop long de citer ici toutes les personnes que j'ai croisées et avec qui j'ai eu le plaisir de partager des bons moments, des repas, et des discussions plus ou moins sérieuses selon les circonstances. Les mentions spéciales sont décernées à Aline Dugravot pour ses conseils en statistiques et avec qui j'ai partagé le bureau, Kévin Jean pour sa disponibilité et son aide précieuse au cours de la rédaction de ce manuscrit, et Pascale Lissouba pour son aide et ses conseils pour la préparation de l'après-thèse. J'ai une pensée particulière pour celles et ceux qui m'ont permis de sortir la tête de mon sujet : Mathilde Ghislain, Jonathan Bernard, Yves koudou, Marine Azevedo, Fanny Artaud, Lucile Malard, Marie Murcia, Cindy Aubrière,

Panayotis Constantinou, Richard Tuligenga, Thomas Lesuffleur Sofiane Kab, Eléonore Herquelot, Agnès Le Port, Margot Annequin, Kayigan, Wilson d'Almeida, Élise Marsicano, Stéphanie Schutte, Elena Prokofyeva, Sylvie Azoguilevy, Catherine Tcheandjieu et Ines Khati.

Merci à Séverine Sabia et Alexis Elbaz et à toutes celles et ceux avec qui j'ai partagé mes activités scientifiques au sein du CESP.

Un grand merci à l'équipe UMS 011 pour les JDU et surtout à Nathalie Lopes pour son aide dans la gestion de mes participations aux congrès internationaux.

Cette thèse a été réalisée au sein de l'ED420, que je tiens à remercier pour la qualité de son enseignement et du suivi des doctorants et pour l'implication de son équipe, tout particulièrement Jean Bouyer, son directeur. Un immense merci à Audrey Bourgeois pour sa diligence et son implication dans la préparation de ma soutenance. Merci également à Marie-Cécile Ledelely, grâce à qui j'ai fait mes premiers pas dans le monde de la recherche.

Je ne voudrais pas manquer de saluer ici la cantine du CNRS de Villejuif et tout son personnel en particulier Malika. Un merci aux membres de l'équipe de foot.

Merci enfin à ma famille et à tous mes amis hors CESP, qui ont toujours été présents et m'ont inlassablement soutenu.

Sommaire

Liste des tableaux	16
Liste des figures	19
Liste des abréviations utilisées	21
Valorisation scientifique	23
I. Introduction générale	25
I.1. Excès de poids : un problème majeur de santé publique	25
I.2. Outils de mesure de l'adiposité	28
I.3. Etiopathogénie du tissu adipeux et déterminants de l'obésité	30
I.4. Conséquences de l'excès de poids sur la santé	32
I.4.1. Obésité et diabète de type 2	34
I.4.2. Obésité et maladies cardiovasculaires	35
I.4.3. Obésité et mortalité	36
I.4.4. Obésité et dépression	36
I.4.5. Obésité et cancers	37
I.4.6. Obésité et vieillissement et paradoxe de l'obésité	38
I.5. Hétérogénéité de l'obésité	40
I.6. Phénotype obésité sans anomalie cardiométabolique	42
I.6.1. Définitions et prévalences	42
I.6.2. Déterminants du phénotype MHO	53
I.6.2.1. Prédilection et facteurs génétiques	53
I.6.2.2. Composition corporelle et distribution de la graisse corporelle	54
I.6.2.3. Caractéristiques cliniques et biochimiques	55
I.6.2.4. Profil hormonal et inflammatoire	56
I.6.2.5. Facteurs alimentaires et modes de vie	58
I.6.2.6. Caractéristiques psychologiques	60
I.6.3. Pronostic	60
I.6.3.1. Diabète de type 2	61
I.6.3.2. Maladies cardiovasculaires	62
I.6.3.3. Mortalité	63
I.6.3.4. Dépression	64

II. Objectifs	67
II.1. Objectif général.....	67
II.2. Objectifs spécifiques.....	67
III. Risque de mortalité associé au phénotype MHO	68
III.1. Contexte et justification	68
III.2. Méthodes	69
III.2.1. Population d'étude.....	69
III.2.2. Mesures	70
III.2.2.1. L'indice de masse corporelle.....	70
III.2.2.2. Les composantes des différentes définitions du statut métabolique.....	70
III.2.2.3. Autres mesures	71
III.2.2.4. Différentes définitions du phénotype obèse métaboliquement sain.....	72
III.2.2.5. Les covariables	75
III.2.2.6. Suivi de la mortalité.....	76
III.2.2.7. Analyses statistiques.....	77
III.3. Résultats	78
III.4. Discussion.....	91
IV. Risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 associé au phénotype MHO	96
IV.1. Contexte et justification	96
IV.2. Méthodes	97
IV.2.1. Population d'étude.....	97
IV.2.2. Mesures	97
IV.2.2.1. Définition du phénotype MHO	97
IV.2.2.2. Covariables	98
IV.2.2.3. Suivi de la morbidité	98
IV.2.2.4. Analyses statistiques.....	100
IV.3. Résultats	102
IV.4. Discussion.....	118
V. Risque de dépression associé au phénotype MHO.....	121
V.1. Contexte et justification	121
V.2. Méthodes.....	122
V.2.1. Population d'étude.....	122
V.2.2. Mesures	123
V.2.2.1. L'indice de masse corporelle	123
V.2.2.2. Définition du statut métabolique	123

V.2.2.3. Covariables.....	124
V.2.2.4. Symptômes dépressifs.....	124
V.2.2.5. Analyses statistiques.....	125
V.3. Résultats.....	126
V.4. Discussion	135
VI. Discussion générale	139
VI.1. Rappel des principaux résultats.....	139
VI.2. Comparaison à la littérature et interprétation des résultats	140
VI.3. Mécanismes potentiels impliqués dans la genèse du phénotype MHO.....	144
VI.3.1. Résultats d'études animales.....	144
VI.3.2. Résultats d'études humaines.....	145
VI.4. Histoire naturelle du phénotype MHO	147
VI.5. Effets d'interventions sur le mode de vie des individus MHO	148
VI.6. Implications cliniques et de santé publique	150
VII. Conclusions et perspectives.....	153
Références bibliographiques	155
Annexes.....	177

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'IMC d'après l'OMS	29
Tableau 2 : Quelques problèmes de santé associés à l'obésité (source HAS)	33
Tableau 3 : Description des différentes méthodes d'estimation de la résistance à l'insuline ..	48
Tableau 4 : Différentes définitions du syndrome métabolique	49
Tableau 5 : Différentes définitions et prévalences du phénotype MHO	50
Tableau 6 : Définitions et prévalences du phénotype MHO (suite).....	51
Tableau 7 : Définitions et prévalences du phénotype MHO (fin)	52
Tableau 8 : Différentes définitions du statut métabolique sain	74
Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants en 1991-1993 en fonction de l'IMC	81
Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des sujets obèses en 1991-1993 en fonction de la méthode utilisée pour définir le phénotype MHO.....	82
Tableau 11 : Prévalence phénotypes IMC-statut métabolique en fonction de la définition utilisée	83
Tableau 12 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des facteurs de risque individuels et du statut métabolique avec la mortalité globale et cardiovasculaire	84
Tableau 13 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec la mortalité globale, cardiovasculaire et non-cardiovasculaire	85
Tableau 14 : Risque absolu (IC à 95%) de mortalité globale et cardiovasculaire en fonction des phénotypes définis par l'IMC et le statut métabolique	86
Tableau 15 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec la mortalité globale et cardiovasculaire après exclusion des 5 premières années.....	87

Tableau 16 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants en 1991-1993 en fonction du statut métabolique et de l'IMC.....	106
Tableau 17 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des composantes de l'ATP-III et du statut métabolique (1991-93) avec les MCV et le diabète de type 2 (2007-09).....	107
Tableau 18 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec les événements cardiovasculaires et le diabète de type 2	109
Tableau 19 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec les MCV et le DT2 par catégorie de l'IMC	111
Tableau 20 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) au cours du suivi (2007/09)	112
Tableau 21 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) au cours du suivi (2007/09) par catégorie d'IMC.....	113
Tableau 22 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les maladies coronariennes et les AVC analysées séparément par catégorie d'IMC	114
Tableau 23 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des composantes de l'ATP-III et du statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les MCV et le diabète de type 2	115
Tableau 24 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les événements cardiovasculaires et le diabète de type 2.....	116
Tableau 25 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les MCV et le DT2 par catégorie de l'IMC	117
Tableau 26 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants à l'inclusion en fonction de l'IMC	129
Tableau 27 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants à l'inclusion en fonction du statut métabolique et de l'IMC.....	130

Tableau 28 : Association de l'IMC, des pathologies déclarées, du statut métabolique et des phénotypes IMC-statut métabolique (1990-1996) avec les épisodes de dépression (1996-2012)	131
Tableau 29 : Association du statut métabolique stratifié par catégorie d'IMC (1990-1996) avec les épisodes de dépression (1996-2012)	132
Tableau 30 : Association entre IMC, pathologies déclarées, statut métabolique et phénotypes IMC-statut métabolique et épisodes de dépression en 3 catégories	133
Tableau 31 : Association du statut métabolique et épisodes de dépression en 3 catégories dans des analyses stratifiées par l'IMC	134

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de la prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (Source ObEpi 2012)	26
Figure 2 : Evolution de la prévalence de l'obésité en fonction du sexe (Source ObEpi 2012)	26
Figure 3 : Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge et du sexe en 2012 (Source ObEpi 2012).....	27
Figure 4 : Prévalence de l'obésité dans le monde chez les adultes (OMS 2008)	28
Figure 5 : Déterminants de l'obésité au fil du temps (d'après J-P et Bastard et B Fève).....	31
Figure 6 : Types d'obésité en fonction de la répartition de la masse grasse.....	41
Figure 7 : Facteurs distinguant le phénotype MHO des sujets obèses avec anomalies métaboliques.....	43
Figure 8 : Association du statut métabolique anormal avec la mortalité globale par strates d'IMC	89
Figure 9 : Association du statut métabolique anormal avec la mortalité cardiovasculaire par strates d'IMC.....	90
Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier montrant l'association entre les phénotypes IMC-statut métabolique et les événements cardiovasculaires.....	108
Figure 11 : Courbes de survie de Kaplan-Meier montrant l'association entre les phénotypes IMC-statut métabolique et le diabète de type 2.....	108
Figure 12 : Association (Hazard ratio) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les MCV et le diabète de type 2 à la fin du suivi (2007/09).....	110

Liste des abréviations utilisées

AVC : Accident vasculaire cérébral

ALAT : ALanine Amino Transférase

ASAT : ASpartate Amino Transférase

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression

CRF : CardioRespiratory Fitness

CRP : C-Reactive Protein

DT2 : Diabète de Type 2

EGIR : European Group for the study of Insulin Resistance

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

HDL-c : High Density Lipoprotein cholesterol

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

IDF : International Diabetes Federation

Il-1 β : Interleukine-1 bêta

Il-6 : Interleukine-6

Il-8 : Interleukine-8

LDL-c: Low Density Lipoprotein cholesterol

MCV: Maladies cardiovasculaires

MHMO: Metabolically Healthy Morbidly Obese

MHO: Metabolically Healthy Obese

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

Valorisation scientifique

Articles publiés

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? **Diabetes Care**. 2013; 36(8):2294-300.

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. **Eur Heart J**. 2014 [Epub ahead of print]

Hinnouho GM, Czernichow S, Singh-Manoux A. Response to comment on **Hinnouho** et Al. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? **Diabetes Care**. 2014; 37(5):e105.

Hinnouho GM, Singh-Manoux A, Gueguen Alice, Matta Joane, Lemogne Cédric, Goldberg Marcel, Zins Marie, Czernichow S. Metabolically healthy obesity and depressive symptoms: 16-year follow-up of the Gazel cohort study (en preparation).

Présentations orales

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association entre l'obésité sans anomalie cardiométabolique et la survenue de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires dans la cohorte Whitehall II. **30^e congrès AFERO**, Dijon, France 2014.

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Obésité sans anomalie cardiométabolique et risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires dans la cohorte Whitehall II. **Congrès annuel SFD**, Paris, France 2014.

Présentations affichées

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? **20th European Congress on Obesity**, Liverpool, UK 2013.

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association entre l'obésité sans anomalie cardiométabolique et la mortalité totale et cardiovasculaire après 17 ans de suivi dans la cohorte Whitehall II. **29^e congrès AFERO**, Paris, France 2013

Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. **12th International Congress on Obesity**, Kuala Lumpur, Malaysia 2014

I. Introduction générale

I.1. Excès de poids : un problème majeur de santé publique

Tout au long de l'histoire de l'humanité, la prise de poids et l'accumulation de réserves de graisse ont été considérées comme des signes de santé et de prospérité (Speakman, 2013). Cependant, il y a près de 30 ans, des études épidémiologiques ont montré le rôle néfaste de l'excès du poids sur la survenue de nombreuses maladies (Dustan, 1985; Barrett-Connor, 1985). De nos jours, il est donc clairement établi que, la surcharge pondérale en général et l'obésité en particulier constituent des facteurs de risque importants (Swinburn et al., 2011). D'après l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale de masse grasse qui représente un risque pour la santé (<http://www.who.int/topics/obesity/fr/>).

Au cours des cinquante dernières années, l'augmentation progressive de la prévalence de l'obésité qui a commencé dans les pays occidentaux (Flegal, Carroll, Kuczmarski, & Johnson, 1998; Flegal, Carroll, Ogden, & Curtin, 2010; Flegal, Carroll, Kit, & Ogden, 2012), s'est propagée aux pays en développement (Walker, Adam, & Walker, 2001; Prentice, 2006). En France chez les adultes, la prévalence de l'obésité est passée de 6,1% en 1980 (Source INSEE) à 15% en 2012 soit environ 6 922 000 personnes (Enquête nationale ObEpi 2012). Cette prévalence augmente avec l'âge (plus importante dans la tranche 55-64 ans) (Figure 1) et est différente entre hommes et femmes avec une tendance à une plus forte augmentation chez les femmes depuis 2006 (Figure 2).

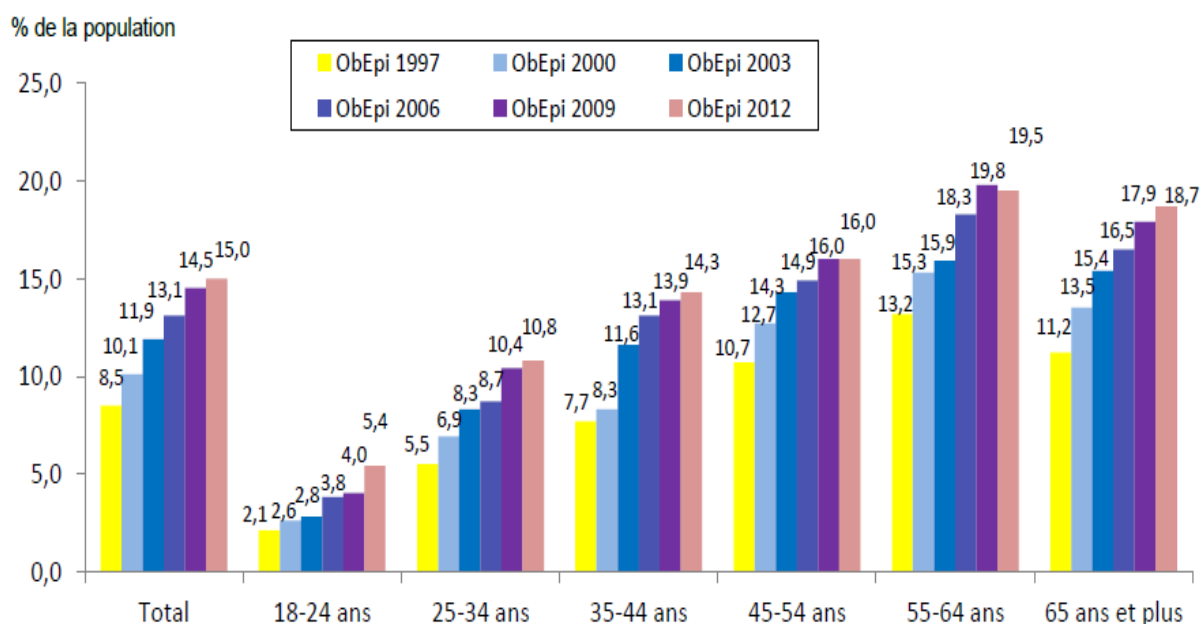


Figure 1 : Evolution de la prévalence de l'obésité en fonction de l'âge (Source ObEpi 2012)

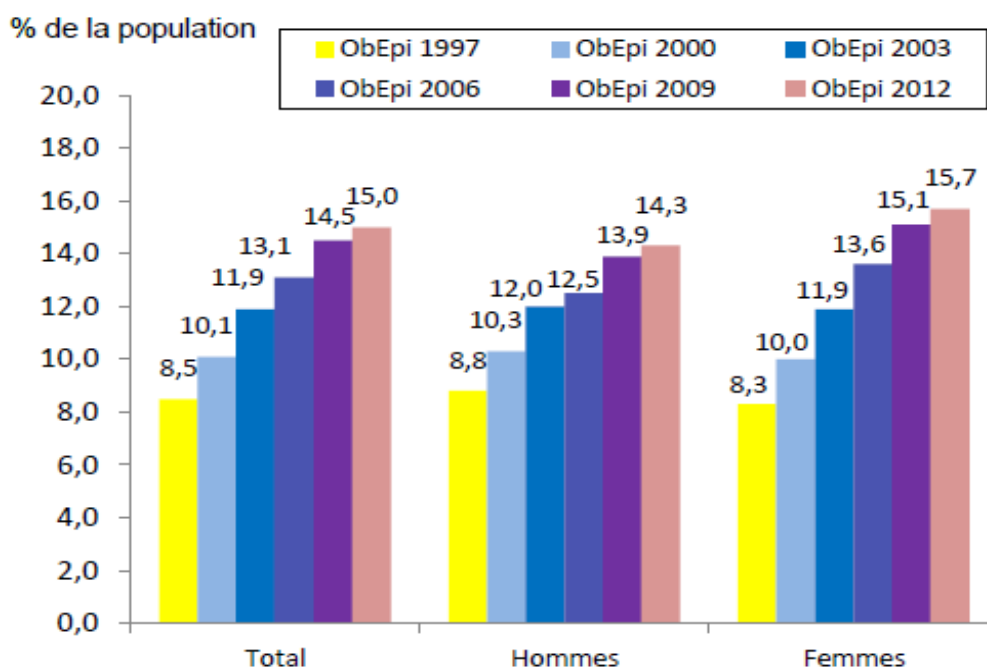


Figure 2 : Evolution de la prévalence de l'obésité en fonction du sexe (Source ObEpi 2012)

En 2012, les plus grandes différences s'observent dans les tranches d'âge 35-44 ans et 45-54 ans avec une plus grande prévalence chez les femmes (Figure 3). Aussi, d'importantes différences de prévalence existent entre catégories socio-professionnelles : 18,9% chez les retraités contre 8,7% chez les cadres supérieurs/profession libérale en 2012 (Source ObEpi

2012). Une relation inversement proportionnelle existe entre niveau de revenus du foyer et prévalence de l'obésité et une analyse régionale montre que la prévalence la plus élevée est retrouvée dans le Nord (21,8%) et la moins élevée à l'Ouest (12,3%) (Source ObEpi 2012).

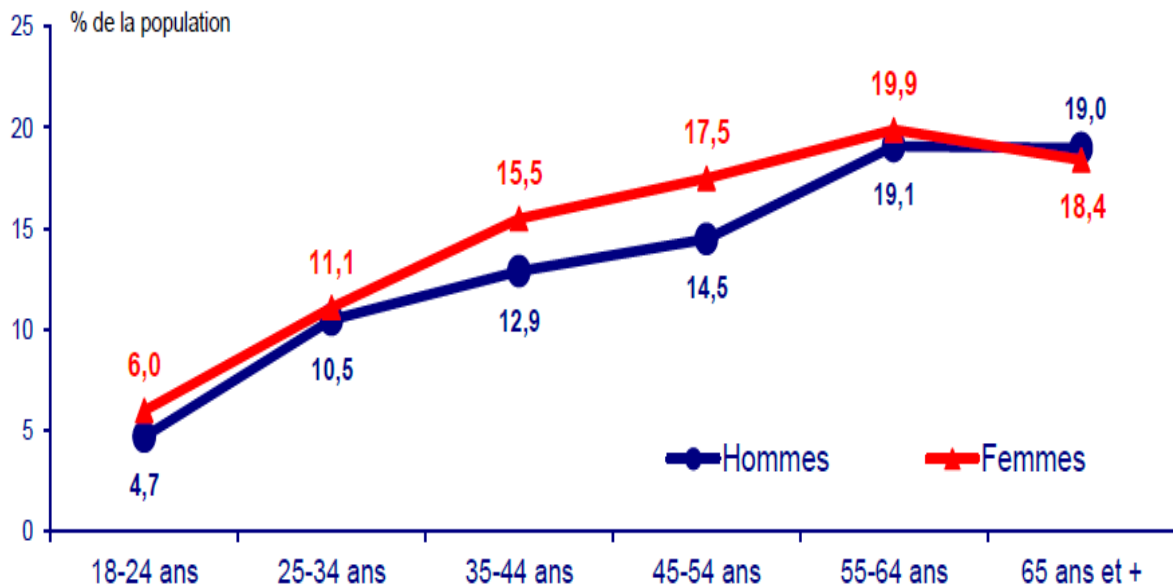


Figure 3 : Prévalence de l'obésité en fonction de l'âge et du sexe en 2012 (Source ObEpi 2012)

En Angleterre, cette prévalence de l'obésité est passée chez les hommes de 13,2% en 1993 à 24,4% en 2012 et chez les femmes de 16,4% à 25,1% sur la même période (Source Health and Social Care Information Center).

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité chez les adultes est passée de 12,8% en 1960-62 à 22,5% en 1988-94 (Flegal et al., 1998) puis à 34,9% en 2011-2012 (Ogden, Carroll, Kit, & Flegal, 2013). A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a doublé depuis 1980 faisant de l'obésité la première épidémie non infectieuse. D'après les estimations mondiales de l'OMS pour 2008, le surpoids concernait 1,4 milliard de personnes de 20 ans et plus, parmi lesquelles plus de 500 millions (11%) étaient obèses (Figure 4). Si les tendances actuelles persistent, d'ici 2030, le nombre de personnes obèses devrait atteindre 1,12 milliard soit 20% de la population adulte mondiale (Kelly, Yang, Chen, Reynolds, & He, 2008).

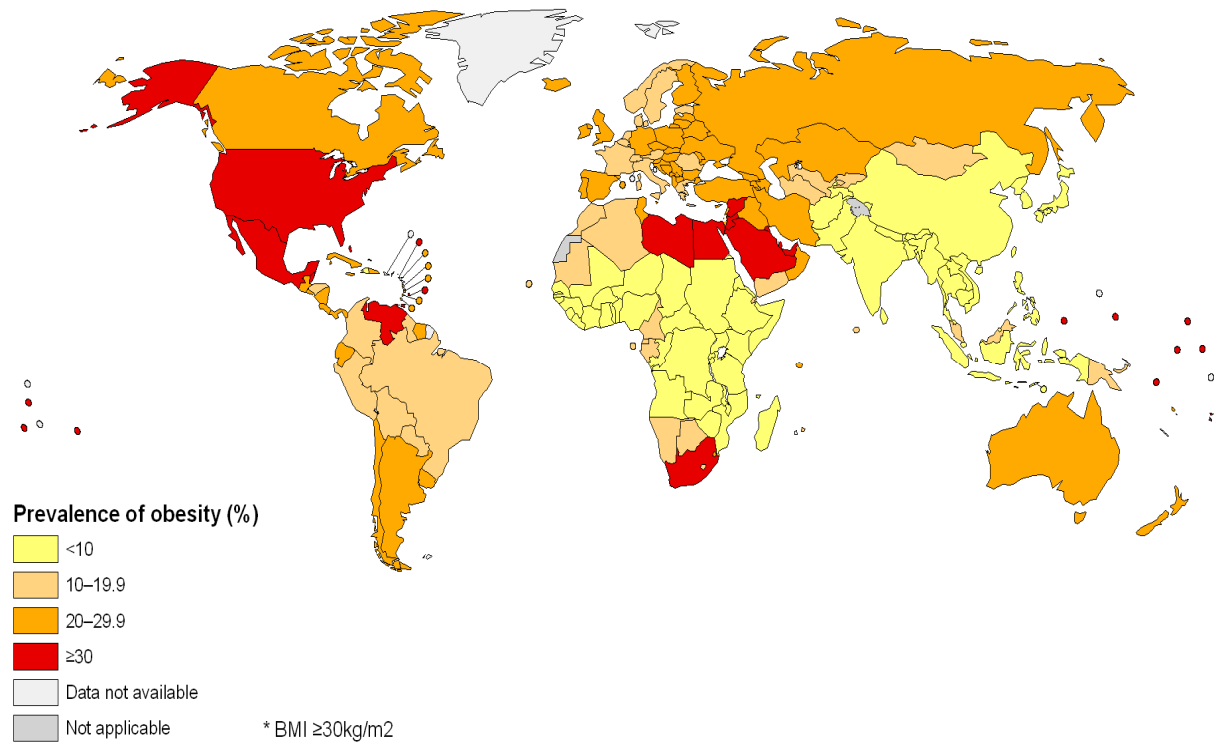


Figure 4 : Prévalence de l'obésité dans le monde chez les adultes (OMS 2008)

I.2. Outils de mesure de l'adiposité

Jusque dans les années 70, l'obésité était définie par référence à un poids idéal proposé par la Metropolitan Life Insurance Company (Pai & Paloucek, 2000). Le poids idéal est le poids pour lequel les risques induits tels que hypertension, maladies cardio-vasculaires, diabète, sont minimums et pour des raisons pratiques, il avait été utilisé en tant que substitut de l'adiposité qui n'est pas facile à mesurer en routine clinique. Il correspond à une fourchette de poids autour d'un poids moyen et varie d'un individu à l'autre en fonction de sa taille, de son sexe et de nombreux autres facteurs (Lemmens, Brodsky, & Bernstein, 2005).

Dans les années 1980, cette approche du poids idéal a été remplacée par l'indice de masse corporelle (IMC) et en 1997, l'OMS l'a défini comme le standard pour évaluer les risques liés au surpoids et à l'obésité chez l'adulte. L'IMC est calculé en divisant le poids en kilogrammes (kg) par le carré de la taille en mètres (m) et est exprimé en kg/m²

$$IMC (kg/m^2) = \frac{Poids (kg)}{Taille \times Taille (m^2)}$$

Le tableau montre 1 les seuils d'IMC couramment utilisés pour définir le poids normal, le surpoids et l'obésité.

Tableau 1 : Classification de l'IMC d'après l'OMS

Classification	IMC (kg/m ²)
Insuffisance pondérale	< 18,5
Poids normal	18,5-24,9
Surpoids	25,0-29,9
Obésité	
Grade I (modérée)	30,0-34,9
Grade II (sévère)	35,0-39,9
Grade III (morbide)	≥ 40

L'IMC est la mesure la plus utile pour évaluer le surpoids et l'obésité au niveau de la population car il s'applique aux deux sexes et à toutes les tranches d'âge adulte. Son principal inconvénient est qu'il ne donne aucune information sur la répartition des réserves de graisse. Aussi, il ne prend pas en compte l'âge et le sexe et doit être considéré comme une indication approximative car, au niveau individuel, il ne correspond pas nécessairement à la même masse graisseuse selon les individus (Prentice & Jebb, 2001). Bien qu'il soit admis que des sujets dont l'IMC ≥ 30 kg/m², présentent un excès de masse grasse, l'IMC ne permet pas de distinguer le poids associé à la masse maigre et celui associé au tissu adipeux.

D'autres outils de mesure de l'adiposité existent mais ils sont peu utilisés (Lee & Gallagher, 2008). Ce sont :

Le tour de taille qui est étroitement corrélé avec l'IMC et est un meilleur indice de la graisse abdominale et donc des risques métaboliques encourus. Son intérêt est avéré chez les sujets en surpoids et obèses. Chez les Caucasiens, les seuils sont de 94 cm chez les hommes et 80 cm

chez les femmes alors que dans les populations américaines ils sont de 102 cm (hommes) et 88 cm (femmes).

Le rapport tour de taille/tour de hanches qui est un indicateur de la masse grasse intra-abdominale et totale et donne une idée plus précise de la répartition de la masse grasse. Il reste un outil de recherche utile mais le fait d'utiliser le seul tour de taille permet d'identifier les sujets à risque de pathologies liées à l'obésité.

En plus des méthodes d'évaluation anthropométrique citées précédemment, divers autres outils (composition corporelle, répartition anatomique de la graisse...) peuvent être utiles pour la mesure de la composition corporelle.

I.3. Etiopathogénie du tissu adipeux et déterminants de l'obésité

L'expansion du tissu adipeux pendant le développement de l'obésité se fait suivant deux processus distincts : l'hypertrophie et l'hyperplasie. En réponse à un apport calorique excessif, les lipides seraient initialement stockés dans les adipocytes préexistants, contribuant ainsi à l'augmentation de leur taille : c'est le phénomène d'hypertrophie. Ensuite, une fois la taille limite des adipocytes atteinte, de nouveaux adipocytes pourraient alors être recrutés à partir de cellules précurseurs, contribuant alors au phénomène d'hyperplasie cellulaire (Spalding et al., 2008). La conséquence de cette expansion limitée serait la présence de nombreux adipocytes hypertrophiques, responsables de la mise en place de deux phénomènes contribuant aux anomalies métaboliques de la prise de poids. D'une part, l'altération des capacités de stockage avec une moindre capacité à stocker les lipides entrainerait leur libération dans la circulation (Fielding, 2011). Les organes tels que le foie, le muscle ou le pancréas seraient alors soumis à des excursions lipidiques prolongées favorisant les dépôts

ectopiques. D'autre part, la sécrétion d'adipokines et/ou de cytokines pro-inflammatoires contribuent au maintien et à l'accentuation du dysfonctionnement des adipocytes et des anomalies métaboliques associées (Jean-Philippe Bastard & Bruno Fève, 2013). Au cours de la prise de poids, il existerait un remodelage du tissu adipeux (Alligier et al., 2012) englobant des processus d'angiogenèse, de remodelage de la matrice extracellulaire et l'infiltration de cellules inflammatoires dans le tissu adipeux (Rutkowski, Davis, & Scherer, 2009; Sun, Kusminski, & Scherer, 2011).

Les déterminants de l'obésité au fil du temps peuvent être résumés en 3 catégories : les déterminants biologiques (génétiques, épigénétiques, métaboliques, hormonaux, pharmacologiques...); les déterminants comportementaux éventuellement liés à des facteurs psychologiques ou sociaux et des facteurs environnementaux (Figure 5).

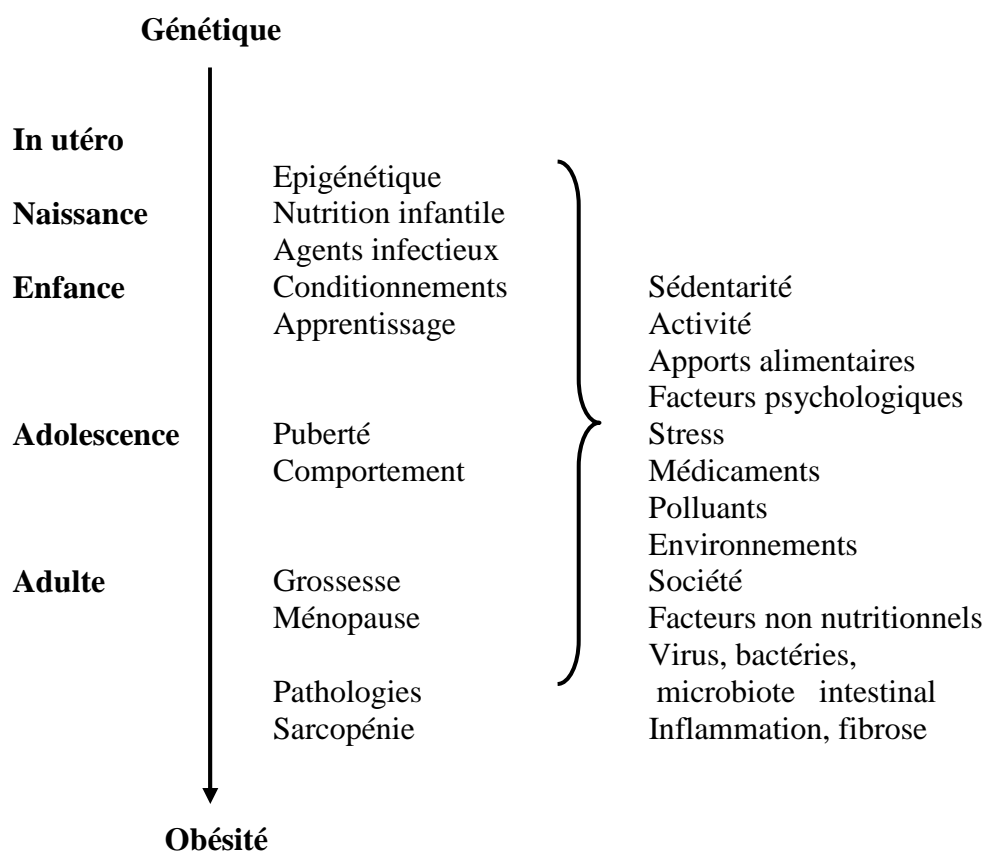


Figure 5 : Déterminants de l'obésité au fil du temps (Jean-Philippe Bastard & Bruno Fève, 2013)

I.4. Conséquences de l'excès de poids sur la santé

L'augmentation de la prévalence de l'obésité à travers le monde (Finucane et al., 2011) s'est accompagnée d'une augmentation de la prévalence du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, de certains types de cancers et de la mortalité par ces maladies, faisant de l'obésité un véritable problème de santé publique (Lee, Sui, Church, Lee, & Blair, 2009; Whitlock et al., 2009; Malik, Popkin, Bray, Despres, & Hu, 2010). Au même titre que l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'obésité est également un des principaux facteurs de risque de plusieurs autres maladies (Lim et al., 2012) et représente le cinquième facteur de risque de décès au niveau mondial (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>).

En plus des conséquences physiques, l'obésité a aussi des conséquences psychologiques et sociales considérables (Puhl & Heuer, 2010). Tenant ainsi compte de son développement épidémique mondial et parce qu'elle met en cause le bien-être physique, psychologique et social de l'individu, l'OMS a décidé en 1997 de classer l'obésité comme une maladie (2000b). Le Tableau 2 (source : HAS) résume quelques principaux problèmes de santé associés à l'obésité et à sa suite, nous développerons brièvement quelques-uns d'entre eux.

Tableau 2 : Quelques problèmes de santé associés à l'obésité (source HAS)

Problèmes de santé	Risque d'événements incidents		Sources
	Hommes	Femmes	
Diabète de type 2	6,74 [5,55-8,19]	12,41 [9,03-17,06]	(Guh et al., 2009)
Maladies cardiovasculaires			
Hypertension artérielle	1,84 [1,51-2,24]	2,42 [1,59-3,67]	
Cardiopathie coronarienne	1,72 [1,51-1,96]	3,10 [2,81-3,43]	(Guh et al., 2009)
AVC	1,51 [1,33-1,72]	1,49 [1,27-1,74]	
ICC	1,79 [1,24-2,59]	1,78 [1,07-2,95]	
Maladie rénale*	1,49 [1,36-1,63]	1,92 [1,78-2,07]	(Wang, Chen, Song, Caballero, & Cheskin, 2008)
Lithiase vésiculaire	1,43 [1,04-1,96]	2,32 [1,17-4,57]	(Guh et al., 2009)
Dépression		1,57 [1,23-2,01]	(Luppino et al., 2010a)
Asthme		1,92 [1,43-2,59]	(Beuther & Sutherland, 2007)
Reflux gastro-œsophagien	2,47 [2,05-2,96]	2,31 [1,96-2,71]	(Corley et al., 2007)
Cancers			
Côlon	1,24 [1,20-1,28]	1,09 [1,04-1,14]	(Ning, Wang, & Giovannucci, 2010)
Rein	1,24 [1,15-1,34]	1,34 [1,25-1,43]	
Œsophage**	1,52 [1,33-1,74]	1,51 [1,31-1,74]	(Renchan, Tyson, Egger, Heller, & Zwahlen, 2008)
Rectum	1,09 [1,06-1,12]	1,02 [1,00-1,05]	
Leucémie	1,08 [1,02-1,14]	1,17 [1,04-1,32]	(Reeves et al., 2007)
Sein (après la ménopause)	-	1,13 [1,08-1,18]	(Aune et al., 2012)
Pancréas	1,13 [1,04-1,22]	1,10 [1,04-1,16]	

*Insuffisance rénale terminale et calculs

**adénocarcinome

I.4.1. Obésité et diabète de type 2

Le surpoids et l'obésité sont le moteur de l'épidémie mondiale de diabète de type 2. Les épidémies de diabète et d'obésité semblent suivre la même progression et sont intimement liées à tel point que le terme « diabésité » est parfois employé (Haslam, 2010). Chez les sujets adultes, la relation entre obésité et diabète de type 2 est plus forte que pour toute autre comorbidité de l'obésité. Plusieurs études ont rapporté une forte association entre obésité et diabète de type 2 (Hartemink, Boshuizen, Nagelkerke, Jacobs, & van Houwelingen, 2006; Lee et al., 2009; Abdullah et al., 2011a). Le risque de diabète de type 2 serait augmenté de 18% (risque relatif RR=1,18 ; IC à 95% : 1,16-1,20) pour une augmentation d'une unité d'IMC (Hartemink et al., 2006). D'après une récente méta-analyse, les sujets obèses ont 7,19 fois plus de risque (IC : 5,74-9,00) de faire un diabète de type 2 comparativement aux sujets de poids normal (Abdullah, Peeters, de Court, & Stoelwinder, 2010). La durée de l'obésité serait également un important facteur de risque de diabète de type 2 indépendamment du degré d'IMC avec un risque augmenté de 13% (RR=1,13 ; IC : 1,09-1,17) chez les hommes et de 12% (RR=1,12 ; IC : 1,08-1,16) chez les femmes chaque 2 ans additionnels de durée de l'obésité.

Bien qu'encore flous, les mécanismes précis qui lient ces deux pathologies seraient la résistance à l'insuline, un dysfonctionnement progressif des cellules β et des facteurs génétiques (Eckel et al., 2011). Au moins 3 mécanismes ont été proposés pour relier l'obésité à la résistance à l'insuline qui prédispose au diabète de type 2. Ce sont : l'augmentation de la production de cytokines / adipokines, y compris le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), la résistine, et le retinol binding protein 4 ainsi que des niveaux réduits d'adiponectine (Deng & Scherer, 2010) ; l'accumulation de dépôts de graisse ectopique, en particulier dans le foie et peut-être aussi dans le muscle squelettique (Larson-Meyer et al., 2011) ; et enfin la dysfonction mitochondriale, par diminution de la masse et / ou de la fonction mitochondriale

(Bournat & Brown, 2010). L'identification d'environ 40 gènes associés au diabète de type 2 et d'un nombre similaire quoique différent à l'obésité par des analyses de génome entier et par des approches de gènes candidats (Rampersaud et al., 2007; Hayes et al., 2007) confirme l'hypothèse du facteur génétique liant obésité et diabète de type 2.

I.4.2. Obésité et maladies cardiovasculaires

Plusieurs études prospectives ont évalué le lien entre obésité et maladies cardiovasculaires rapportant un risque élevé d'événements cardiovasculaires incidents chez les sujets obèses par rapport aux individus de poids normal (Zheng et al., 2011; Nordestgaard et al., 2012). Cette association se retrouve aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Guh et al., 2009) et serait sous-estimée dans les études observationnelles par les facteurs de confusion (Shahar, 2009) et la causalité inverse (Flegal, Graubard, Williamson, & Cooper, 2011). La nature de cette association serait causale d'après une étude de randomisation mendélienne (Nordestgaard et al., 2012) avec une augmentation du risque de maladies ischémiques de 52% pour chaque augmentation de 4 kg/m² d'IMC.

Parmi les différents mécanismes liant l'obésité aux maladies cardiovasculaires, il y a en plus des facteurs classiques tels que l'hypertension artérielle, les dyslipidémies (particulièrement des taux élevés de triglycérides et des taux bas d'HDL-cholestérol) (Nordestgaard et al., 2012), l'adiposité viscérale et la résistance à l'insuline, des facteurs moins conventionnels (leptine, adiponectine IL-6, CRP et PAI-1) sécrétés par les adipocytes et les macrophages infiltrant le tissu adipeux. Ces facteurs augmenteraient le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale, favorisant l'athérosclérose (Van Gaal, Mertens, & De Block, 2006). L'IMC de base et le changement d'IMC au cours du temps prédisent tous deux le risque de développer les maladies cardiovasculaires et cette association est retrouvée aussi bien chez les hommes (Rimm et al., 1995) que chez les femmes (Manson et al., 1995). Il a par

ailleurs été rapporté que cette association était plus forte avec les mesures d'adiposité abdominale (tour de taille) qu'avec l'IMC (Balkau et al., 2007).

I.4.3. Obésité et mortalité

L'estimation de la relation entre l'IMC et la mortalité a suscité de nombreuses controverses (Czernichow, Kengne, Stamatakis, Hamer, & Batty, 2011a). Bien que certaines études plaident pour une association en forme de J (Adams et al., 2006), les résultats issus de grandes études ont rapporté une association linéaire entre IMC et mortalité avec un risque de mortalité globale augmenté de 30% pour chaque augmentation de 5 kg/m² de l'IMC au-delà de 25 kg/m² (Whitlock et al., 2009). Une augmentation de 40%, 120% et 10% a été rapportée respectivement pour la mortalité cardiovasculaire, par diabète de type 2 et par cancers (Whitlock et al., 2009). Cependant, une récente méta analyse sur plus de 2,88 millions de sujets et 270000 décès a montré que le surpoids était associé à une plus faible mortalité globale et que l'obésité grade I (IMC entre 30-34,9 kg/m²) ne serait pas associée à une mortalité élevée (Flegal, Kit, Orpana, & Graubard, 2013). Mais les résultats de cette méta analyse sont biaisés par des effets de sélection (Willett, Hu, & Thun, 2013). Les incohérences entre études pourraient être dues à des facteurs comme la présence d'affections telles que l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie, la non prise en compte du tabagisme, la perte de poids liée à la maladie, les différences d'âge, la durée de suivi et l'utilisation de différentes catégories de référence qui conduisent à une fausse estimation de l'impact de l'obésité sur la mortalité.

I.4.4. Obésité et dépression

Principale cause d'incapacité dans le monde, la dépression touche environ 350 millions de personnes et constitue un problème majeur de santé publique (Mathers & Loncar,

2006). Au même titre que l'obésité, la dépression confère également un risque accru d'événements délétères de santé comme le diabète de type 2 (Mezuk, Eaton, Albrecht, & Golden, 2008), les maladies cardiovasculaires (Van der Kooy et al., 2007) et le décès prématuré (Cuijpers & Smit, 2002). L'association entre l'obésité et la dépression a été maintes fois établie (Atlantis & Baker, 2008; de et al., 2010). Des études longitudinales et méta analyses récentes ont suggéré une association bidirectionnelle entre obésité et dépression (Kivimaki et al., 2009a; Luppino et al., 2010b; Pan et al., 2012). Cependant un risque augmenté de dépression n'est pas toujours retrouvé chez les sujets obèses (Lawlor, Hart, Hole, Gunnell, & Davey, 2007; Garipey, Wang, Lesage, & Schmitz, 2010).

Le risque de dépression serait plus prononcé chez les femmes et il existe plusieurs explications plausibles pour l'association entre obésité et dépression (Pan et al., 2012) : la stigmatisation envers les sujets obèses peut causer chez eux une faible estime de soi et des images négatives pouvant conduire à des niveaux élevés de dépression (Ross, 1994) ; aussi l'obésité étant associée à une inactivité physique et à divers troubles chroniques, ceci pourrait également augmenter le risque de dépression (Huang, Dong, Lu, Yue, & Liu, 2010).

I.4.5. Obésité et cancers

De nombreuses études ont examiné l'influence du surpoids et de l'obésité sur la survenue de cancers, dont des expertises internationales (Bianchini, Kaaks, & Vainio, 2002a; Bianchini, Kaaks, & Vainio, 2002b). Les cancers retrouvés comme associés à l'obésité dans la littérature sont les suivants : cancer du sein après la ménopause (Renehan et al., 2008; Reeves et al., 2007), cancer colorectal (Ning et al., 2010), cancer du rein (Renehan et al., 2008), cancer du pancréas (Aune et al., 2012; Genkinger et al., 2011), l'adénocarcinome œsophagien (Aune et al., 2012), cancer de l'endomètre (Crosbie, Zwahlen, Kitchener, Egger, & Renehan, 2010), de la vésicule biliaire (Larsson & Wolk, 2007b), le myélome multiple, les leucémies et

les lymphomes non hodgkinien (Larsson & Wolk, 2008; Larsson & Wolk, 2007a). Par contre, une diminution de risque est observée pour le poumon, ce qui pourrait être dû à l'effet confondant du tabac (Yang et al., 2013).

Les mécanismes impliqués aboutissent à la prolifération cellulaire et peuvent être communs à plusieurs localisations : résistance à l'insuline qui augmenterait la production d'IGF-1 et état inflammatoire chronique avec augmentation des taux de TNF- α , d'IL-6, de CRP et de leptine ; ou spécifiques de certaines localisations comme le cancer du sein post-ménopausique avec augmentation des taux circulants d'œstrogènes par conversion des androgènes par l'aromatase par le tissu adipeux (Source World Cancer Research Fund, (WCRF), American Institute for Cancer Research, (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC. 2007; 517 p).

I.4.6. Obésité et vieillissement et paradoxe de l'obésité

L'allongement de l'espérance de vie et le contexte actuel d'épidémie de l'obésité font que la prévalence du surpoids et de l'obésité est en augmentation chez les personnes âgées (Haslam & James, 2005) et est devenue une préoccupation croissante. On peut présumer que les personnes âgées ayant un IMC élevé auraient un risque de mortalité élevé et donc une survie diminuée. De nombreuses études indiquent toutefois que chez ces sujets, l'obésité est paradoxalement associée à un risque plus faible de mortalité. Contrairement à ce qui est retrouvé chez les sujets plus jeunes, ces études rapportent que l'excès de poids n'est pas un facteur de risque de mortalité globale et cardio-vasculaire chez les personnes âgées (McAuley, Myers, Abella, & Froelicher, 2007; Bales & Buhr, 2008). La plupart de ces études montrent une association inverse ou en forme de « U » entre l'IMC et la mortalité toutes causes. Ces observations en apparence contre-intuitives ont été dénommées 'paradoxe de l'obésité' (Kalantar-Zadeh et al., 2007) ou 'épidémiologie inverse' (Kalantar-Zadeh, Kilpatrick, Kuwae,

& Wu, 2005).

Sur le plan physiopathologique, l'apport énergétique ne change pas, voire il diminue avec l'âge ; l'augmentation de la masse grasse liée à l'âge est probablement causée par une diminution de la dépense énergétique (Elia, Ritz, & Stubbs, 2000). Des modifications hormonales jouent également un rôle dans la quantité de graisse et sa répartition. Ces changements incluent une diminution de la réactivité à la leptine et aux hormones thyroïdiennes et une production réduite de l'hormone de croissance et de la testostérone (Matsumoto, 2002).

Plusieurs explications ont été proposées pour le paradoxe de l'obésité chez les personnes âgées (Oreopoulos, Kalantar-Zadeh, Sharma, & Fonarow, 2009). Les individus en surpoids et obèses qui survivent à la vieillesse peuvent avoir des caractéristiques qui les protègent contre les effets indésirables de la surcharge pondérale : ceci est connu sous le terme « effet de survie ». Une autre explication est que plus l'âge augmente, plus courte est la durée de vie restante indépendamment de la présence de l'obésité. Parce que la plupart des conséquences liées à l'obésité mettent des années à se développer, ceux qui deviendront obèses à un âge avancé peuvent mourir d'autres pathologies avant que les effets néfastes de l'obésité ne se manifestent : ceci s'appelle le « décalage de temps des facteurs de risque concurrents ». Une autre explication est représentée par le phénomène de la « causalité inverse » : une perte de poids involontaire causée par une maladie systémique méconnue peut affecter la relation entre IMC et mortalité si la perte de poids survient avant la mesure de l'IMC. Cela peut conduire à une surestimation du risque de mortalité du groupe de référence rendant ainsi « protégé » le groupe obèse. Aussi la confusion par des facteurs tels que le tabagisme, les comorbidités, le statut socioéconomique, l'observance thérapeutique, la perte volontaire ou involontaire de poids et enfin l'effet cohorte qui se produit dans les études où les données de plusieurs cohortes sont mises ensemble sont aussi de potentielles explications

du paradoxe de l'obésité.

En dehors des biais sus cités, il est également possible que l'obésité offre des effets bénéfiques plus tard dans la vie comme une prévention ou un retard dans le déclin cognitif (Sakakura et al., 2008), une protection contre la perte de densité minérale osseuse et les fractures ostéoporotiques et une réserve d'énergie. La perte de poids et la sarcopénie chez les personnes âgées peuvent également être associées à une réduction du métabolisme oxydatif du muscle squelettique, conduisant à l'inflammation et le stress oxydatif (Oreopoulos et al., 2009).

Cependant le paradoxe de l'obésité n'est pas spécifique à la population des sujets âgés. Dans certains états pathologiques il a été démontré, chez les sujets obèses, une plus faible mortalité et une meilleure survie en comparaison aux sujets non-obèses. Ces observations ont été faites chez les diabétiques (Carnethon et al., 2012), chez des coronariens, en présence d'une artériopathie périphérique (Lavie, Milani, & Ventura, 2009), insuffisance coronarienne (Oreopoulos et al., 2008a) ou en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (Chittal, Babu, & Lavie, 2014). Une meilleure survie chez les sujets obèses a également été rapportée après un infarctus du myocarde (Bucholz et al., 2012), une revascularisation coronaire (Oreopoulos et al., 2008b), une angiographie (Angeras et al., 2013) et parmi les patients hémodialysés (Schmidt & Salahudeen, 2007).

I.5. Hétérogénéité de l'obésité

Bien qu'il soit reconnu que l'obésité est un risque pour la santé, son hétérogénéité reste un défi dans la pratique clinique (Despres & Lemieux, 2006). Les sujets obèses affichent des différences dans la répartition anatomique de leur graisse. On distingue ainsi (Figure 6) : **L'obésité androïde** typique de l'obésité masculine, mais qui s'observe également chez

certaines femmes. Les dépôts adipeux sont principalement situés au niveau du tronc et en particulier de l'abdomen. Elle est associée à davantage de complications cardiovasculaires et métaboliques (Czernichow, Kengne, Stamatakis, Hamer, & Batty, 2011b).

L'obésité gynoïde caractéristique de l'obésité féminine. La graisse prédomine à la partie basse du corps (fesses, cuisses). Elle est moins fréquemment associée à des complications cardiovasculaires ou métaboliques (Wiklund et al., 2010; Toss et al., 2011).

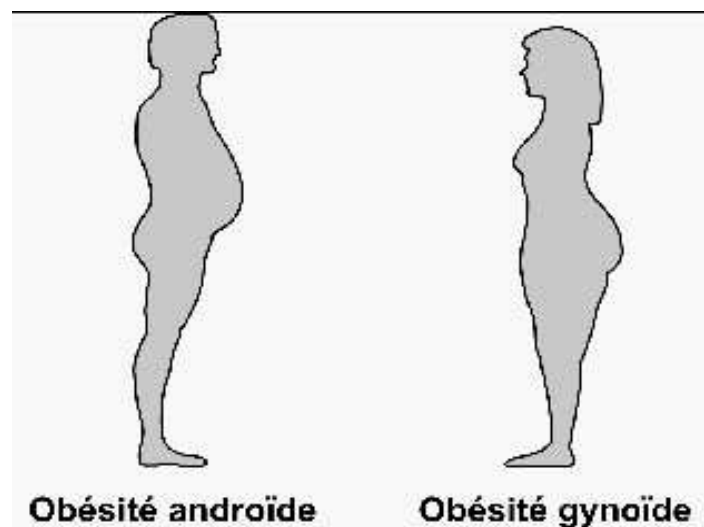


Figure 6 : Types d'obésité en fonction de la répartition de la masse grasse

Alors qu'il existe un lien entre obésité et des complications telles que les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2, ces facteurs de risque ne se retrouvent pas chez tous les sujets obèses (Reaven, 2005). En plus donc des différences dans la répartition de la masse grasse, des différences dans le profil métabolique existent chez les sujets obèses. Aussi les individus obèses ne sont pas égaux du point de vue de leur condition physique (Farrell, Fitzgerald, McAuley, & Barlow, 2010; McAuley, Kokkinos, Oliveira, Emerson, & Myers, 2010) et des études suggèrent qu'une bonne condition physique serait associée avec de peu de complications métaboliques et donc avec une faible prévalence du syndrome métabolique (Katzmarzyk, Church, & Blair, 2004; LaMonte et al., 2005). C'est

l'hétérogénéité dans le statut métabolique des sujets obèses qui fera l'objet de cette thèse.

I.6. Phénotype obésité sans anomalie cardiométabolique

I.6.1. Définitions et prévalences

L'obésité s'accompagne généralement de plusieurs anomalies métaboliques telles que la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies (Despres et al., 2008). Ces anomalies métaboliques s'observent plus souvent en cas d'obésité androïde et forment avec elle le syndrome métabolique (Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005) qui est un important facteur de risque de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de certains types de cancers. Cependant, la fréquence d'une résistance à l'insuline ou d'anomalies métaboliques varie considérablement parmi les sujets obèses (Ferrannini et al., 1997; Bonora et al., 1998). Ensemble, ces études ont montré que l'obésité était une situation clinique hétérogène et qu'il pouvait exister des sujets obèses apparemment en bonne santé. Par la suite, plusieurs autres études ont confirmé l'existence de ce sous-groupe d'individus obèses qui seraient indemnes de perturbations métaboliques (Sims, 2001; Brochu et al., 2001; Brochu et al., 2001; Meigs et al., 2006; Karelis, Brochu, & Rabasa-Lhoret, 2004a; Karelis et al., 2005; Stefan et al., 2008) et donc pourraient avoir un faible risque de morbidité et de mortalité. Dans la littérature anglo-saxonne, ils sont nommés sous les termes de « metabolically normal obese » (MNO) (Brochu et al., 2001) ou « metabolically healthy obese » (MHO) (Karelis et al., 2004a) ou « uncomplicated obesity » (Wildman et al., 2008) ou « metabolically benign obesity » (Stefan et al., 2008). Ces individus « obèses métaboliquement sains », malgré une masse grasse excessive, affichent un profil métabolique favorable caractérisé par une sensibilité élevée à l'insuline, des taux de triglycérides bas, de HDL-cholestérol et d'adiponectine élevés, une faible graisse ectopique, une faible épaisseur de l'intima-média et un profil inflammatoire et

immunitaire favorables (Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Aguilar-Salinas et al., 2008; Lynch et al., 2009) (Figure 7). Ce phénomène a aussi été observé chez les adolescents (Weiss et al., 2005).

Contexte

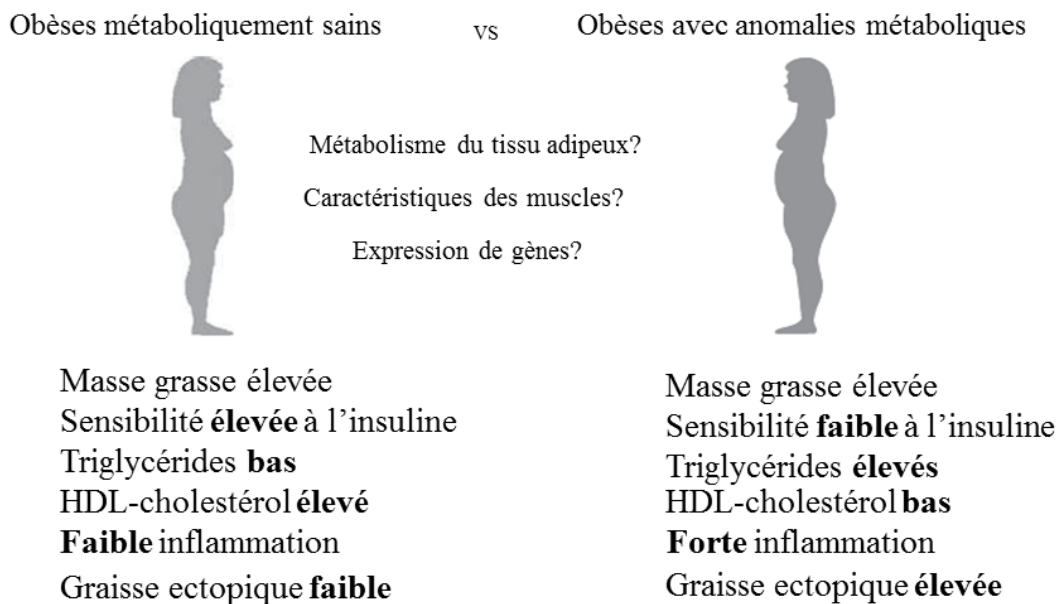


Figure 7 : Facteurs distinguant le phénotype MHO des sujets obèses avec anomalies métaboliques (source : (Primeau et al., 2011))

Si l'existence du phénotype MHO est maintenant mieux documentée, il n'existe pas à ce jour de définition uniforme de ce phénotype. L'absence de consensus autour de la manière de définir les sujets obèses métaboliquement sains contribue à la large variation de prévalence observée, 6 à 50% d'après les différentes séries et rend difficiles les comparaisons entre études. Cette hétérogénéité de prévalence peut être expliquée par plusieurs facteurs. D'une part, la mesure utilisée pour définir l'adiposité des sujets. En effet, l'IMC est très souvent utilisé pour définir l'obésité mais il est clairement établi qu'il ne tient pas compte de la

composition corporelle (masses grasse et maigre) et donc qu'il tendrait à mal classer certains individus (Kennedy, Shea, & Sun, 2009). En raison de ses limites, d'autres paramètres tels que le tour de taille et le pourcentage de masse grasse peuvent être utilisés pour caractériser l'obésité. Dans une étude réalisée sur un échantillon de 2803 femmes et 2557 hommes comparant la prévalence du phénotype MHO défini de plusieurs manières et basée sur l'IMC, le tour de taille et le pourcentage de masse grasse corporelle, les auteurs ont rapporté une prévalence variant entre 3,3% et 43,3% avec l'IMC ; 5,7% et 57,5% avec le tour de taille et 6,4% et 55,5% avec le pourcentage de masse grasse en fonction de la définition utilisée (Velho, Paccaud, Waeber, Vollenweider, & Marques-Vidal, 2010a). Très peu d'études utilisent cependant le tour de taille (van der, Nooyens, van Duijnhoven, Verschuren, & Boer, 2014; Velho, Paccaud, Waeber, Vollenweider, & Marques-Vidal, 2010b) et le pourcentage de masse grasse (Velho et al., 2010b) comme mesure d'adiposité pour identifier les individus MHO. D'autre part, cette prévalence varie en fonction de la définition du statut métabolique. En effet, plusieurs définitions du statut métabolique ont été proposées et sont basées soit sur la présence d'une sensibilité préservée à l'insuline et/ou sur l'absence de perturbations en relation avec le syndrome métabolique ou sur la condition physique (CRF) des sujets obèses ou sur l'absence de pathologies cardiométaboliques.

Définitions basées sur la sensibilité à l'insuline : les effets métaboliques délétères de l'obésité peuvent en partie être médiés par l'étroite relation entre l'obésité et la résistance à l'insuline (Abate, Garg, Peshock, Stray-Gundersen, & Grundy, 1995; Despres & Lemieux, 2006). Cependant, l'obésité ne se traduit pas nécessairement par une résistance à l'insuline et la sensibilité à l'insuline pourrait être le facteur clé discriminant les individus MHO de ceux à risque (Reaven, 2005).

La méthode de référence pour l'estimation de la résistance à l'insuline est la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique (DeFronzo, Tobin, & Andres, 1979). Certaines

études ont ainsi identifié les individus MHO en se basant sur la sensibilité à l'insuline par cette technique (Karelis, Brochu, & Rabasa-Lhoret, 2004b; Karelis et al., 2005; Stefan et al., 2008; Marini et al., 2007). Cependant en raison de sa complexité, de son coût et du fait qu'elle soit invasive, d'autres indices de substitution ont été utilisés pour évaluer la sensibilité à l'insuline (Tableau 3). Il s'agit de l'indice de Matsuda, dérivé du test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO) (Matsuda & DeFronzo, 1999) et de l'indice HOMA (HOMeostasis Model Assessment) basé sur les taux de glycémie et d'insulinémie à jeun (Matthews et al., 1985). Ces études ont basé la définition du phénotype MHO sur la distribution de la population d'étude (tertiles ou quartiles). Par conséquent, les valeurs limites des paramètres considérés varient largement entre les études pour un même paramètre donné. Ceci est particulièrement vrai pour le HOMA avec des valeurs seuils de 1,95 ; 2,5 ou même 5,13 suivant les études (Bonora et al., 1998; Karelis et al., 2004b; Wildman et al., 2008; Kuk & Ardern, 2009). Une interprétation prudente de ces méthodes doit donc être faite car les résultats trouvés sont simplement le reflet d'un critère de sélection prédéfini.

Définitions basées sur l'absence du syndrome métabolique : les critères métaboliques proposés sont basés sur différentes définitions du syndrome métabolique d'après l'OMS, l'EGIR, le NCEP-ATP-III, l'IDF (Tableau 4). Sur la base des facteurs de risque métaboliques connus, plusieurs définitions ont été proposées pour identifier ce sous-groupe de sujets obèses (Tableaux 5, 6 et 7). Plusieurs études ont ainsi identifié les individus obèses métaboliquement sains uniquement à partir de différentes composantes du syndrome métabolique (Meigs et al., 2006; Kuk & Ardern, 2009; Ärnlov, Ingelsson, Sundström, & Lind, 2010; Durward, Hartman, & Nickols-Richardson, 2012; Hamer & Stamatakis, 2012). Dans ces études, les composantes les plus utilisées sont la glycémie à jeun, les triglycérides, le HDL-c et la pression artérielle. Si pour ces études les valeurs seuils de certaines composantes sont similaires, de petites différences de seuil existent cependant pour le HDL-c (1,1 ou 1,03 mmol/L quel que soit le

sexe ou 1,03 chez les hommes et 1,29 chez les femmes).

Définitions basées sur la combinaison de critères métaboliques et de critères de sensibilité à l'insuline : dans certaines études, une mesure de la sensibilité à l'insuline qui est très souvent le HOMA est combinée aux composantes du syndrome métabolique pour définir le statut métabolique (Wildman et al., 2008; Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008; Shin et al., 2006a). Dans ces études, la combinaison de critères métaboliques et de sensibilité à l'insuline permettrait une prise en compte exhaustive des individus MHO.

En outre, des critères comme le taux de CRP (Wildman et al., 2008; Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008), de globules blancs et le fibrinogène plasmatique (Iacobellis, Ribaldo, Zappaterreno, Iannucci, & Leonetti, 2005) qui témoignent de l'état inflammatoire ou le taux de LDL-c (Karelis et al., 2004b; Shin et al., 2006b) ont été intégrés dans certaines études.

Définitions basées sur la condition physique des sujets obèses : parce qu'une bonne condition physique serait associée avec peu de complications métaboliques et donc avec une faible prévalence du syndrome métabolique (Katzmarzyk et al., 2004; LaMonte et al., 2005), certaines études ont utilisé la condition physique pour définir le statut métabolique (Stevens, Cai, Evenson, & Thomas, 2002; Sui et al., 2007; Farrell et al., 2010; McAuley et al., 2010). Dans ces études, la condition physique est mesurée soit par la durée maximale de l'épreuve d'effort sur tapis roulant, soit par des équivalents métaboliques.

Définitions basées sur l'absence de pathologies cardiométaboliques : enfin l'absence de pathologies cardiométaboliques (diabète, hypertension artérielle ou dyslipidémies) a aussi été utilisée pour identifier les individus MHO (Aguilar-Salinas et al., 2008).

Si la manière dont le statut métabolique est défini est la principale raison de cette hétérogénéité, d'autres facteurs tels que le sexe (prévalence du phénotype MHO plus élevée chez les femmes), l'âge (la prévalence du phénotype MHO diminue avec l'âge), l'existence d'un antécédent familial de diabète de type 2, l'ethnicité (prévalence du phénotype MHO plus

élevée chez les Asiatiques), la taille de l'échantillon et les différences de conception des études peuvent aussi largement influencer cette prévalence. Cette variabilité considérable de la prévalence du phénotype MHO (Tableaux 5, 6 et 7) souligne la nécessité d'un consensus sur une définition standard de ce phénotype aussi bien sur les paramètres anthropométriques que sur le statut métabolique.

Tableau 3 : Description des différentes méthodes d'estimation de la résistance à l'insuline

Méthodes	Description
Clamp euglycémique hyperinsulinémique	<p>C'est la méthode de référence pour mesurer la résistance à l'insuline. Le clamp euglycémique hyperinsulinémique consiste en une injection constante d'insuline à un taux supra-physiologique et une infusion variable de glucose pour maintenir la glycémie à une valeur constante (environ 5 mmol/L). La quantité de glucose à injecter après 2 ou 3 heures reflète la sensibilité à l'insuline des tissus, principalement musculaire et adipeux. Pour obtenir une mesure fiable, il faut prendre en compte la production hépatique de glucose, soit en la mesurant à l'aide d'un isotope stable tel que le D2-glucose ([6,6-²H₂] glucose), soit en injectant l'insuline à un taux suffisant pour s'assurer qu'elle est totalement inhibée. Le clamp étant difficilement applicable sur une grande population, il est réservé aux protocoles de recherche clinique.</p>
Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)	<p>L'HGPO est un test de charge en glucose par voie orale utilisé en clinique pour établir le niveau de tolérance au glucose en fonction des glycémies obtenues à jeun et à la deuxième heure du test. De nombreuses équipes ont proposé d'utiliser les valeurs de glycémie et d'insulinémie obtenues au cours de ce test pour estimer l'insulinorésistance (Hanley, Wagenknecht, D'Agostino, Jr., Zinman, & Haffner, 2003). Parmi les nombreuses formules proposées, celle de Matsuda et De Fronzo reposant sur les valeurs moyennes de glycémie et d'insulinémie à jeun et au cours du test est fréquemment utilisée et bien corrélée avec le clamp euglycémique hyperinsulinémique.</p>
Homeostasis model assessment : HOMA	<p>Les tests décrits plus haut nécessitent l'ingestion ou l'injection de glucose et/ou d'insuline ainsi que de multiples prélèvements sanguins. Pour simplifier l'étude de la sensibilité à l'insuline, plusieurs auteurs ont tenté de valider des index obtenus à partir d'une seule prise de sang à jeun en tenant compte de la relation inverse entre la réduction de la sensibilité à l'insuline et l'augmentation de la sécrétion. La relation entre glycémie et insulinémie étant bien connue, l'indice HOMA a été élaboré en utilisant une formule fondée sur le produit de l'insulinémie et de la glycémie et permet une estimation beaucoup plus précise de la sensibilité à l'insuline. Cet indice présente de nombreux avantages et est bien adapté aux études épidémiologiques : il est simple, bien corrélé avec la sensibilité à l'insuline mesurée avec le clamp euglycémique hyperinsulinémique, reproductible, suffisamment fiable pour permettre de distinguer différents sous-groupes de population.</p> <p>$\text{HOMA-IR} = (\text{glycémie à jeun} \times \text{insulinémie à jeun}) / 22,5$</p>

Source : http://www.jle.com/e-docs/00/04/07/DF/vers_alt/VersionPDF.pdf

Tableau 4 : Différentes définitions du syndrome métabolique

Définition	Critères
OMS	Diabète ou glycémie à jeun anormale ou tolérance anormale au glucose ou résistance à l'insuline (quartile inférieur de l'absorption du glucose par la technique du clamp) + 2 critères ou plus parmi les suivants IMC > 30 kg/m ² ou rapport taille/hanche >0,9 (hommes) ou >0,85 (femmes) Dyslipidémies : TG ≥ 1,7 mmol/L ou HDL-c < 0,9 mmol/L (hommes), < 1,0 (femmes) Hypertension artérielle : pression artérielle >140/90 mmHg Microalbuminurie : sécrétion d'albumine > 20 µg/min
EGIR	Résistance à l'insuline-hyperinsulinémie (quartile supérieur insuline à jeun dans une population de sujets non-diabétiques) + 2 critères ou plus parmi les suivants Obésité centrale : tour de taille ≥ 94 cm (hommes) ou ≥ 80 cm (femmes) Dyslipidémies : TG ≥ 2,0 mmol/L ou HDL-c < 1,0 mmol/L Hypertension : pression artérielle >140/90 mmHg et/ou traitement Glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L
NCEP-ATP III	3 critères ou plus parmi les suivants Obésité centrale : tour de taille > 102 cm (hommes), > 88 cm (femmes) Triglycérides élevés ≥ 1,7 mmol/L HDL-cholestérol bas : < 1,0 mmol/L (hommes), < 1,3 mmol/L (femmes) Hypertension : pression artérielle ≥ 135/85 mmHg ou traitement Glycémie à jeun ≥ 6,1 mmol/L
IDF	Obésité centrale* (tour de taille spécifique à l'ethnie ; ≥ 94 cm (hommes), ≥ 80 cm (femmes) + 2 critères quelconques parmi les suivants Triglycérides élevés > 1,7 mmol/L ou traitement HDL-cholestérol bas : < 1,03 mmol/L (hommes), < 1,29 mmol/L (femmes) ou traitement Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou traitement Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L ou diabète de type 2 précédemment diagnostiqué

* Si l'indice de masse corporelle est supérieur à 30 kg/m², l'obésité centrale peut être supposée et le tour de taille n'a pas besoin d'être mesuré.

Tableau 5 : Différentes définitions et prévalences du phénotype MHO

Référence	Population	Définition utilisée	Prévalence (%)
Brochu, 2001	43 femmes obèses post-ménopausées	Sensibilité à l'insuline > 8,0 mg/min par kg de masse maigre (clamp)	39,5
Karelis, 2004	154 femmes obèses post-ménopausées	4 critères sur 5 suivants Triglycérides ≤ 1,7 mmol/L Cholestérol total ≤ 5,2 mmol/L HDL-cholestérol ≥ 1,3 mmol/L LDL-cholestérol ≤ 2,6 mmol/L Sensibilité à l'insuline : HOMA ≤ 1,95	12,3
Karelis, 2005	88 femmes obèses post-ménopausées	Quartile supérieur de la sensibilité à l'insuline (clamp)	25
Iacobellis, 2005	681 hommes et femmes	Tous les critères suivants Absence de pathologies diabète, hypertension, dyslipidémies) Glycémie à jeun < 100mg/dL Tolérance normale au glucose Pression artérielle < 130/85 mmHg Lipides plasmatiques normaux Insulinémie à jeun < 15 µU/mL Acide urique < 333 µmol/L (F) ou < 416 µmol/L (H) Globules blancs < 10000 cellules/100 mL Fibrinogène plasmatique < 4,00 g/L	27,5
Shin, 2006	129 femmes	4 critères sur 5 suivants Sensibilité à l'insuline : HOMA < 1,95 Triglycérides ≤ 1,7 mmol/L Cholestérol total ≤ 5,2 mmol/L HDL-cholestérol ≥ 1,1 mmol/L LDL-cholestérol ≤ 2,6 mmol/L	17,8
Meigs, 2006	2902 hommes et femmes	2 critères sur les 5 suivants Glycémie à jeun > 5,6 mmol/L et < 6,9 mmol/L Tour de taille > 102 cm (H) ou > 88 cm (F) Triglycérides ≥ 1,7 mmol/L HDL-cholestérol < 1 mmol/L (H) ou < 1,3 mmol/L (F) Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou traitement Quartile supérieur HOMA	37 44
Stefan, 2008	314 hommes et femmes	Quartile supérieur de la sensibilité à l'insuline par l'HGPO : indice de Matsuda	24,4

Tableau 6 : Définitions et prévalences du phénotype MHO (suite)

Référence	Population	Définition utilisée	Prévalence (%)
Karelis, 2008	139 femmes post ménopausées	4 critères sur 5 suivants HDL-cholestérol \geq 1,3 mmol/L Triglycérides \leq 1,7 mmol/L LDL-cholestérol \leq 2,6 mmol/L hs-CRP \leq 3,0 mg/L HOMA \leq 2,7	23
Wildman, 2008	5440 hommes et femmes	0 ou 1 des anomalies cardiométaboliques suivantes Pression artérielle $>$ 130/85 mmHg Triglycérides \geq 1,7 mmol/L HDL-cholestérol $<$ 1,03 mmol/L (H) ou $<$ 1,29 mmol/L (F) Glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L HOMA $>$ 5,13 (ie 90 ^e percentile) hs-CRP $>$ 0,1 mg/L (ie 90 ^e percentile)	31,7
Aguilar-Salinas, 2008	716 hommes et femmes	Tous les critères suivants IMC \geq 30 kg/m ² HDL-cholestérol \geq 1,03 mmol/L Absence du diabète de type 2 et d'hypertension	36,3
Kuk et Arden, 2009	6011 hommes et femmes	0 ou 1 des anomalies métaboliques suivantes Triglycérides \geq 1,69 mmol/L ou traitement Pression artérielle $>$ 130/85 mmHg ou traitement Glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L ou traitement HDL-cholestérol $<$ 1,03 mmol/L (H) ou $<$ 1,29 mmol/L (F)	38,4
		Sensibilité à l'insuline : HOMA $<$ 2,5	30,2
		Absence de résistance à l'insuline et de toute anomalie métabolique	6,0
Ärnlöv, 2010	1758 hommes	\leq 2 des anomalies métaboliques suivantes Glycémie à jeun \geq 6,1 mmol/L ou traitement Pression artérielle \geq 130/85 mmHg ou traitement Triglycérides \geq 1,7 mmol/L ou traitement HDL-cholestérol $<$ 1,04 mmol/L Triglycérides/ HDL-cholestérol \geq 29,4	31
Calori, 2011	2011 hommes et femmes	Sensibilité à l'insuline : HOMA $<$ 2,5	11

Tableau 7 : Définitions et prévalences du phénotype MHO (fin)

Référence	Population	Définition utilisée	Prévalence (%)
Durward, 2012	4373 hommes et femmes	Sensibilité à l'insuline : HOMA < 2,5	20
		≤ 2 des anomalies métaboliques suivantes Glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L ou traitement Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou traitement Triglycérides ≥ 1,7 mmol/L ou traitement HDL-cholestérol < 1,04 mmol/L (H) ou < 1,30 mmol/L (F) Tour de taille > 102 cm (H), > 88 cm (F)	44
		0 ou 1 des anomalies métaboliques suivantes Triglycérides ≥ 1,7 mmol/L ou traitement Cholestérol total ≥ 5,2 mmol/L HDL-cholestérol < 1,04 mmol/L (H) ou < 1,30 mmol/L (F) LDL-cholestérol ≥ 2,6 mmol/L HOMA ≥ 1,95 ou traitement antidiabétique	8
van der A, 2013	22654 hommes et femmes	Aucun des critères suivants Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou traitement HDL-cholestérol < 1,03 mmol/L (H) ou < 1,29 mmol/L (F) Cholestérol total ≥ 6,5 mmol/L ou traitement Glycémie à jeun ≥ 7,8 mmol/L ou diabète Tour de taille ≥ 102 cm (H), ≥ 88 cm (F)	19

I.6.2. Déterminants du phénotype MHO

Les facteurs précis qui déterminent le statut métabolique d'un individu dans le cadre de l'obésité sont mal connus à ce jour. Certains facteurs méritent cependant une attention particulière. Dans ce qui suit, nous présenterons les résultats retrouvés dans la littérature.

I.6.2.1. Prédisposition et facteurs génétiques

Certains facteurs peuvent prédisposer des individus au phénotype MHO. Selon une étude, les sujets MHO auraient développé une obésité tôt dans la vie (< 20 ans) (Brochu et al., 2001). Il a été également montré qu'un poids de naissance élevé associé à un gain pondéral précoce en période postnatale semble protéger les enfants et les adolescents obèses contre le développement d'une adiposité tronculaire et d'une insulino-résistance, ce qui pourrait conduire au phénotype MHO à l'âge adulte (Bouhours-Nouet et al., 2008). Ces résultats sont étayés par des travaux qui ont montré que la durée de l'obésité était associée à une plus grande sensibilité à l'insuline (Muscelli et al., 1998).

Les mécanismes expliquant la relation entre l'apparition précoce de l'obésité et le profil métabolique favorable des sujets MHO ou entre la durée de l'obésité et une plus grande sensibilité à l'insuline ne sont pas bien connus. Une explication est qu'avec la durée de l'obésité, des adaptations métaboliques compensatoires peuvent s'opérer et serviraient à préserver des niveaux normaux ou élevés de sensibilité à l'insuline.

Il est généralement admis que la composante génétique joue un rôle important dans le développement de l'obésité et des principales comorbidités qui lui sont associées. Dans le cas précis du phénotype MHO, des études sur des modèles animaux d'obésité rapportent qu'une perturbation du gène BRD2 serait à l'origine de ce phénotype. (Wang, Deeney, & Denis, 2013). Cette perturbation du gène BRD2 empêche les réponses inflammatoires induites par l'obésité et protège les animaux contre le diabète de type 2.

I.6.2.2. Composition corporelle et distribution de la graisse corporelle

Des études ont cherché à déterminer si la composition corporelle et la distribution de graisse chez les sujets MHO étaient différentes de celles des individus obèses à risque. Plusieurs de ces études (Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Shin et al., 2006b; Messier et al., 2010b; You, Ryan, & Nicklas, 2004; Camhi & Katzmarzyk, 2013a; Jennings et al., 2008a) mais pas toutes (Stefan et al., 2008) ont montré que les individus MHO étaient caractérisés par une plus faible masse grasse viscérale comparé aux sujets obèses à risque. Il a été rapporté que malgré une masse grasse totale comparable, les sujets MHO avaient 49% moins de tissu adipeux viscéral que les individus obèses avec anomalies métaboliques (Brochu et al., 2001). Le rôle de la graisse viscérale a été confirmé par une étude qui a rapporté un tour de taille plus petit chez les individus MHO en comparaison à leurs homologues avec anomalies métaboliques (Jennings et al., 2008b). En outre, il a été rapporté que les individus MHO avaient 54% moins d'accumulation de graisse dans le foie et une plus faible infiltration musculaire de graisse que les sujets obèses avec anomalies (Stefan et al., 2008). En revanche, aucune différence de tissu adipeux sous-cutané n'a été objectivée entre individus MHO et sujets obèses à risque (Shin et al., 2006b; Stefan et al., 2008).

En plus de la graisse abdominale, la présence de graisse ectopique est supposée jouer un rôle dans le développement de l'obésité sans anomalie métabolique. Les mécanismes physiopathologiques en cause sont mal connus mais l'impact de la graisse ectopique sur la sensibilité à l'insuline et l'inflammation est bien établi (Szendroedi & Roden, 2009). Il a été rapporté que les individus MHO avaient de faibles dépôts de graisse ectopique en particulier dans le foie et les muscles (Stefan et al., 2008), un faible indice de stéatose hépatique (infiltration en graisse dans le foie) ainsi que des transaminases plus basses (Messier et al., 2010b; Hong et al., 2013) comparés aux individus obèses à risque. De telles observations sont

en accord avec le rôle central que la graisse intra-hépatique excessive pourrait avoir dans la survenue de complications métaboliques (Magkos, Fabbrini, Mohammed, Patterson, & Klein, 2010). En effet, il a été montré que l'accumulation de graisse hépatique, indépendamment de la graisse viscérale et des dépôts lipidiques intramusculaires, a une fonction centrale dans l'état de résistance à l'insuline chez les adolescents obèses (D'Adamo et al., 2010). De plus, plusieurs études ont rapporté que les sujets MHO avaient une masse maigre significativement plus faible en comparaison à leurs homologues avec anomalies métaboliques (You et al., 2004; Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Marini et al., 2007; Camhi & Katzmarzyk, 2013b).

I.6.2.3. Caractéristiques cliniques et biochimiques

Dans les études utilisant la sensibilité à l'insuline pour identifier les individus obèses métaboliquement sains, il n'est pas surprenant d'observer des différences significatives de niveau de sensibilité à l'insuline entre individus MHO et obèses à risque (Brochu et al., 2001; Karelis et al., 2005; Meigs et al., 2006; Stefan et al., 2008; Marini et al., 2007; Succurro et al., 2008). Dans la plupart des études, la sensibilité élevée à l'insuline retrouvée chez les sujets MHO est associée à une faible insulïnémie à jeun (Brochu et al., 2001) (Karelis et al., 2005) (Aguilar-Salinas et al., 2008) (Stefan et al., 2008) (Marini et al., 2007) (Succurro et al., 2008) (Marini et al., 2013). En outre, la clairance de l'insuline (volume de plasma débarrassé d'insuline par minute) est plus élevée chez les obèses métaboliquement sains que chez ceux à risque (Stefan et al., 2008) (Marini et al., 2013).

De même pour les études ayant utilisé l'absence de syndrome métabolique pour identifier les individus MHO, il est tout à fait normal que les paramètres utilisés soient significativement différents entre sujets obèses à risque et ceux du phénotype MHO. Il est à noter cependant que les différences de pression artérielle ne sont pas toujours retrouvées

(Karelis et al., 2005).

Ce serait erroné de baser les différences entre sujets MHO et obèses à risque sur la méthode utilisée pour les identifier. Plusieurs études utilisant la sensibilité à l'insuline pour identifier les individus MHO ont ainsi rapporté un profil lipidique favorable, des chiffres bas de glycémie à jeun et de tension artérielle chez ces individus. Aussi des études utilisant l'absence de syndrome métabolique pour identifier les sujets MHO ont rapporté une sensibilité élevée à l'insuline.

D'autres paramètres non moins importants et n'entrant pas dans la définition du syndrome métabolique ont été identifiés et différencient les individus MHO de ceux à risque. Ce sont : un profil enzymatique hépatique favorable avec des taux bas d'ASAT, d'ALAT (Hong et al., 2013), de GGT (Messier et al., 2010b), de LDL-cholestérol (Shin et al., 2006b) et d'acides gras libres (Succurro et al., 2008). Enfin, une étude transversale de 52 sujets en obésité sévère dans laquelle les individus MHO ont été identifiés par la définition de l'IDF s'est intéressée aux différences quantitatives du système immunitaire circulant (lymphocytes T et les cellules NK par cytométrie de flux) entre ces individus et rapporte des taux circulants élevés de cellules tueuses naturelles (NK cells) (11,7% vs. 6,5%, $P < 0,0001$) et de lymphocytes T cytotoxiques (13,4% vs. 9,3%, $P = 0,04$) chez les individus MHO comparés aux sujets obèses à risque (Lynch et al., 2009).

I.6.2.4. Profil hormonal et inflammatoire

Le tissu adipeux est maintenant clairement reconnu comme un organe endocrine à part entière qui secrète une variété d'hormones ou d'adipokines impliquées dans le métabolisme (Kershaw & Flier, 2004). L'obésité et l'insulinorésistance sont associées à des taux bas d'adiponectine (Matsuzawa, 2010). Plusieurs études ont rapporté des taux plus élevés d'adiponectine chez les sujets MHO comparés aux obèses à risque (Aguilar-Salinas et al.,

2008; Genelhu, Celoria, Duarte, Cabello, & Francischetti, 2009) (Genelhu et al., 2009). Le rôle de l'adiponectine dans le développement du phénotype MHO n'est pas clairement établi. Cette hormone adipocytaire augmenterait la sensibilité à l'insuline du foie et des muscles striés squelettiques (Guerre-Millo, 2004). Toutefois, la réduction des niveaux d'adiponectine plasmatiques par une hyperinsulinémie aigüe n'est pas différente entre les individus MHO et ceux à risque (Elisha, Karelis, Imbeault, & Rabasa-Lhoret, 2010).

De nombreuses études ont suggéré que la ghréline était étroitement liée à la résistance à l'insuline. (Ikezaki et al., 2002) (Ukkola, 2005). La ghréline est une hormone sécrétée par l'estomac et est impliquée dans la régulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (Kojima et al., 1999), de la prise alimentaire (Wren et al., 2001) et du métabolisme énergétique (St-Pierre et al., 2004). Il existe 2 types distincts de ghréline : acylés et non acylés. Il a été rapporté un ratio ghréline acylée/non-acylée à jeun plus faible chez les individus MHO que chez les obèses à risque (St-Pierre et al., 2007). Aussi durant la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique, la réduction des concentrations de ghréline totale s'observe aussi bien chez les obèses avec anomalies que chez ceux sans anomalies métaboliques mais cette réduction est plus importante chez les individus MHO. Contrairement à la ghréline totale, les concentrations de ghréline acylée sont réduites uniquement chez les individus MHO alors qu'elles sont légèrement augmentées chez les obèses à risque sous hyperinsulinémie.

Un état inflammatoire chronique est en général observé chez les personnes avec une obésité viscérale et représente un lien mécanistique entre l'obésité et la résistance à l'insuline (Shoelson, Lee, & Goldfine, 2006; Hotamisligil, 2006). Des concentrations sériques élevées de CRP, d'Il-6, d'Il-8 et de TNF- α sont retrouvées chez des sujets obèses avec une résistance à l'insuline (Shoelson et al., 2006; Kahn, Hull, & Utzschneider, 2006). Actuellement, il n'est pas clairement établi si l'inflammation peut expliquer les différences métaboliques observées

entre les individus obèses sains et avec facteurs de risque. Plusieurs études ont rapporté un état inflammatoire plus favorable chez les individus MHO en comparaison à leurs homologues avec anomalies métaboliques (Karelis et al., 2005; Shin et al., 2006a; Koster et al., 2010; Phillips & Perry, 2013). Par exemple, les taux de CRP, d'alpha-1 antitrypsine (Karelis et al., 2005) et d'Il-6, principale cytokine stimulant la production hépatique de la CRP (Shin et al., 2006b) sont plus faibles chez les sujets MHO que chez les sujets obèses à risque. Sur la base de ces résultats, et compte tenu de la valeur prédictive élevée de la CRP pour le risque cardiovasculaire, il a été proposé que la CRP soit incluse dans la définition du phénotype MHO. En revanche, des niveaux anormaux de marqueurs inflammatoires ont été retrouvés chez certains individus MHO (Wildman et al., 2011). De plus, une étude comparative récente portant sur la distribution de certains marqueurs pro-inflammatoires (Il-1 β , Il-6, TNF- α et CRP) selon différentes définitions du phénotype MHO a conclu que les associations entre ces marqueurs et ce phénotype dépendaient de la définition utilisée (Marques-Vidal et al., 2012). Une étude réalisée chez 29 sujets obèses (12 MHO) ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique a montré que le tissu adipeux des individus MHO était caractérisé par des adipocytes de petite taille, une réduction de l'infiltration des macrophages et donc un profil inflammatoire plus favorable (O'Connell, Lynch, Hogan, Cawood, & O'Shea, 2011). Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle le tissu adipeux des sujets MHO a une capacité adipogénique accrue entraînant une augmentation du stockage des lipides et une réduction du dysfonctionnement métabolique tels que l'insulinorésistance et la lipotoxicité.

I.6.2.5. Facteurs alimentaires et modes de vie

Des facteurs modifiables tels que les habitudes alimentaires et les modes de vie contribuent grandement à l'épidémie de l'obésité. Cependant, les caractéristiques précises du

comportement alimentaire et des modes de vie des sujets MHO sont mal connues. Parmi la population adulte obèse aux Etats-Unis, ceux qui ont une consommation modérée d'alcool (1 à 2 verres/ par jour) avaient 29% plus de chance d'avoir le phénotype sain comparativement à celui à risque. (Wildman et al., 2008). Dans une étude transversale d'environ 2000 participants et dans laquelle le phénotype MHO est défini de 5 manières différentes, l'apport calorique, la composition en macronutriments alimentaires, la consommation d'alcool et de tabac étaient similaires entre individus MHO et obèses à risque (Phillips et al., 2013). Une autre étude réalisée sur 775 participants obèses (398 hommes et 377 femmes) et visant à comparer la composition alimentaire et plusieurs variables de modes de vie (durée de sommeil, temps de visionnement de la télévision, d'autres activités sédentaires) ne rapporte aucune différence significative de ces facteurs entre les 2 phénotypes de l'obésité chez les hommes mais une plus longue durée de sommeil chez les femmes (Hankinson et al., 2013). Aucune différence concernant la consommation de fruits et légumes n'a également été observée (Pajunen et al., 2011).

L'activité physique est connue pour avoir des effets bénéfiques sur la santé tels qu'une diminution du risque d'obésité, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (Tuomilehto et al., 2001; Manson et al., 2002; Sattelmair et al., 2011). L'activité physique accrue pourrait donc influencer positivement le profil cardiométabolique des sujets obèses métaboliquement sains par une réduction de la graisse viscérale qui est un déterminant reconnu de facteurs de risque cardiométabolique. Inversement, la sédentarité augmente le risque de ces pathologies et réduit l'espérance de vie (Ford & Caspersen, 2012; Lee et al., 2012). Peu d'études se sont intéressées cependant à la comparaison de la dépense énergétique par activité physique entre les 2 phénotypes de l'obésité. Certains auteurs rapportent des niveaux plus élevés d'activité physique chez les individus MHO comparés aux obèses avec anomalies (Wildman et al., 2008; Velho et al., 2010b; Ortega et al., 2013) tandis que d'autres

non (Brochu et al., 2001; Jennings et al., 2008a; Phillips et al., 2013). Dans l'étude de Wildman et al, les participants dont l'activité physique se situe dans le quintile supérieur (\geq 280 MET (Metabolic Equivalent of Task)) étaient plus susceptibles d'avoir le phénotype sain par rapport à celui à risque, le tour de taille jouant un rôle de médiateur dans ces associations (Wildman et al., 2008).

I.6.2.6. Caractéristiques psychologiques

Plusieurs études ont rapporté que les facteurs psychosociaux étaient associés à l'insulinorésistance et aux anomalies métaboliques (Feldman & Steptoe, 2003; Lidfeldt et al., 2003; Rosengren et al., 2004). Ces études fournissent des preuves que plusieurs facteurs psychosociaux peuvent être impliqués dans le profil métabolique favorable de certains individus obèses. A ce jour, une seule étude a examiné les facteurs psychosociaux chez les sujets MHO (Karelis et al., 2006). Les auteurs ont fait l'hypothèse que les individus de ce phénotype présenteraient un profil psychosocial favorable comparé aux obèses à risque. Cependant, il n'y avait aucune différence significative pour la qualité de vie, le stress perçu, l'estime de soi, l'estime corporelle, les avantages perçus, l'auto-efficacité et les risques perçus pour les maladies cardiaques et le diabète entre les deux phénotypes de l'obésité. Ces résultats négatifs peuvent être dus au petit nombre de sujets étudiés (40 sujets au total). A la lumière des conséquences cardiométaboliques bien documentées du stress (Kyrou, Chrousos, & Tsigos, 2006), il serait intéressant d'étudier le rôle potentiel du stress comme un discriminant entre les individus MHO et leurs homologues et ceux à risque.

I.6.3. Pronostic

Les différentes caractéristiques décrites ci-dessus sont connues pour influencer le développement des complications liées à l'obésité telles que le diabète de type 2 et les

maladies cardiovasculaires. Les individus MHO ayant un profil cardiométabolique favorable comparé à ceux à risque, il est légitime de chercher à savoir le pronostic qui leur est associé en termes de risque de pathologies chroniques et de mortalité ; l'hypothèse générale étant qu'ils seraient beaucoup moins à risque de développer des complications futures ou que l'obésité ne serait pas un risque pour la santé chez les sujets métaboliquement sains (Despres, 2012). Dans ce qui suit nous développerons ce qui a été rapporté dans les analyses transversales et longitudinales.

Dans les analyses transversales, des signes précoces d'athérosclérose ont été recherchés à savoir les effets sur l'épaisseur intima-média carotidienne et sur la structure et la fonction cardiaques. Une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne est observée en cas d'obésité (Kotsis, Stabouli, Papamichael, & Zakopoulos, 2006). Il a été rapporté que l'épaisseur intima-média carotidienne était plus faible chez les sujets MHO que chez leurs homologues à risque (Marini et al., 2007; Stefan et al., 2008). L'étude de Marini et al. a montré que les sujets MHO avaient une épaisseur intima-média carotidienne intermédiaire entre les sujets non-obèses métaboliquement sains et les obèses à risque. En outre, la vitesse de l'onde de pouls qui est un marqueur de la rigidité artérielle et un facteur prédictif indépendant de maladies cardiovasculaires (Kim et al., 2014) serait plus faible chez les individus MHO (Lee et al., 2007). Ces individus présentent des changements dans la structure et la fonction de leur ventricule gauche (mesurés par l'indice de masse ventriculaire gauche) comparés au sujet de poids normal métaboliquement sains suggérant que l'obésité sans anomalie métabolique n'est pas une condition bénigne (Park et al., 2011).

I.6.3.1. Diabète de type 2

Plusieurs études de cohortes ont estimé le risque de survenue de diabète de type 2 (DT2) chez les individus MHO (Meigs et al., 2006; Hadaegh, Bozorgmanesh, Safarkhani,

Khalili, & Azizi, 2011; Arnlov, Sundstrom, Ingelsson, & Lind, 2011; Hwang, Bai, Sun, & Chen, 2012; Kim, Kim, Bae, Kim, & Park, 2012; Soriguer et al., 2013; Appleton et al., 2013) et rapportent presque toutes un risque accru de survenue de diabète de type 2 chez les sujets MHO comparativement aux individus métaboliquement sains de poids normal. Dans une étude réalisée sur une population américaine de 2902 sujets, et dans laquelle le phénotype MHO était défini d'une part sur l'absence de syndrome métabolique et d'autre part sur la présence d'une sensibilité à l'insuline (HOMA-IR), les auteurs rapportent une augmentation du risque de survenue du diabète de type 2 uniquement avec le HOMA quand les sujets MHO sont comparés aux individus de poids normal métaboliquement sains (Meigs et al., 2006). Dans une seconde étude d'environ 4000 participants dans laquelle le phénotype MHO est défini à partir de la définition de l'IDF, il a été rapporté un risque de survenue de diabète de type 2 de 2,09 (IC à 95% 0,87-5.05) chez les individus MHO par rapport aux sujets de poids normal métaboliquement sains (Soriguer et al., 2013). Toutes ces études ont également montré que l'augmentation du risque de DT2 chez les individus du phénotype MHO était moindre que chez les obèses à risque. Une récente méta-analyse regroupant les études précédemment citées, rapporte un risque relatif global de 4,03 (IC à 95% 2,66-6.09) chez les sujets MHO comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains (Bell, Kivimaki, & Hamer, 2014).

I.6.3.2. Maladies cardiovasculaires

Si dans les analyses transversales, les individus MHO présentent moins de marqueurs précoces et infra-cliniques d'athérosclérose et de rigidité artérielle que leurs homologues à risque, dans les analyses longitudinales, les résultats sont contradictoires quant au risque de maladies cardiovasculaires associé à ce phénotype. Sur 780 femmes de l'étude WISE suivies pendant 3 ans, les sujets obèses sans syndrome métabolique selon la définition de la NCEP-

ATP-III, ne présentent pas de risque accru de maladies cardiovasculaires comparées aux participantes de poids normal sans syndrome métabolique alors que ce risque est accru en cas d'obésité avec syndrome métabolique. Les auteurs ont conclu que c'est donc le statut métabolique et non l'IMC qui prédit le risque de maladies cardiovasculaires (Kip et al., 2004). Dans une étude canadienne réalisée chez 1824 hommes suivis pendant 13 ans, les sujets obèses avec moins de 3 anomalies métaboliques ce qui correspond au phénotype MHO, n'ont pas une augmentation significative du risque de cardiopathies ischémiques comparés aux sujets de poids normal avec moins de 3 anomalies métaboliques (St-Pierre et al., 2005).

Il faut cependant noter que ces 2 études manquaient de puissance statistique (effectifs et nombres d'événements limités avec des intervalles de confiance particulièrement larges).

Meigs et al dans leur étude sur 2902 américains ne retrouvent pas non plus de risque significativement augmenté de survenue de maladies cardiovasculaires quand l'obésité ne s'accompagne pas de syndrome métabolique ou de résistance à l'insuline comparés aux sujets de poids normal métaboliquement sains (Meigs et al., 2006). A la suite de ces études, plusieurs autres basées sur des échantillons plus ou moins larges et des suivis plus ou moins longs ont rapporté plutôt un risque élevé d'événements cardiovasculaires chez les sujets MHO comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains (Ärnlöv et al., 2010; Ogorodnikova et al., 2012; Aung, Lorenzo, Hinojosa, & Haffner, 2014; Hosseinpanah, Barzin, Sheikholeslami, & Azizi, 2011; Voulgari et al., 2011; Fan, Song, Chen, Hui, & Zhang, 2013; Morkedal, Vatten, Romundstad, Laugsand, & Janszky, 2013; Thomsen & Nordestgaard, 2014a).

I.6.3.3. Mortalité

Certaines études ont rapporté un risque similaire de mortalité toutes causes (Calori et al., 2011; Durward et al., 2012; Hamer & Stamatakis, 2012; Choi et al., 2013; Kip et al.,

2004; Bo et al., 2012a) et de mortalité par cause cardiovasculaire (Hamer & Stamatakis, 2012; Ärnlov et al., 2010; Calori et al., 2011) chez les sujets MHO comparés aux individus non-obèses métaboliquement sains, alors que d'autres ont rapporté un risque élevé de mortalité globale (Ärnlov et al., 2010; Kuk & Ardern, 2009; Choi et al., 2013; Bo et al., 2012b) et cardiovasculaire. Une récente méta-analyse de 67127 sujets a montré que les individus MHO avaient un risque accru de mortalité par rapport à leurs homologues de poids normal suggérant qu'il n'existait pas un modèle sain de sujets obèses (Kramer, Zinman, & Retnakaran, 2013). La mesure dans laquelle les individus MHO présentent un risque plus faible de mortalité par rapport aux sujets obèses avec anomalies métaboliques demeure l'objet de débat. Les études comparant les différents phénotypes de l'obésité entre eux manquent cruellement et la seule étude existant a rapporté un faible risque de mortalité globale chez les individus MHO comparés à leurs homologues avec anomalies et un risque similaire de mortalité par cause cardiovasculaire et par cancers (Ortega et al., 2013).

1.6.3.4. Dépression

L'association entre le phénotype MHO et le risque de dépression a fait l'objet de peu d'études dont les résultats sont contradictoires (Hamer, Batty, & Kivimaki, 2012; Jokela, Hamer, Singh-Manoux, Batty, & Kivimaki, 2013). Dans une étude comportant 3851 hommes et femmes, les individus MHO n'avaient pas un risque élevé de dépression comparativement aux sujets métaboliquement sains non-obèses alors que ce risque était accru chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques (Hamer et al., 2012). Les auteurs ont conclu que l'association entre obésité et le risque de symptômes dépressifs dépendait en partie du statut métabolique. Une des limites de cette étude est sa courte période de suivi qui est de 2 ans. Dans une analyse regroupant les données de 8 études transversales (n=30337 participants),

les sujets obèses, quel que soit leur statut métabolique, avaient un risque élevé de dépression comparés aux sujets non-obèses métaboliquement sains (Jokela et al., 2013).

II. Objectifs

II.1. Objectif général

L'objectif général de ce travail de thèse est d'étudier dans les cohortes anglaise Whitehall II et française GAZEL le lien entre le phénotype MHO et diverses pathologies chroniques connues pour être associées à l'obésité. Il s'articule autour de deux éléments importants : la définition utilisée pour définir le phénotype MHO et le risque de pathologies chroniques associé à ce phénotype dans l'une ou l'autre cohorte en fonction des données disponibles.

II.2. Objectifs spécifiques

Cet objectif général se divise en trois objectifs spécifiques; les deux premiers ont été réalisés dans la cohorte Whitehall II et le troisième dans la cohorte GAZEL :

- I. Evaluer le risque de mortalité globale, cardiovasculaire et non-cardiovasculaire associé au phénotype MHO défini en utilisant cinq différentes définitions du statut métabolique.
- II. Evaluer le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 associé au phénotype MHO défini en utilisant la définition du NCEP-ATP III du statut métabolique. Le changement d'IMC et de statut métabolique au cours du suivi a été pris en compte.
- III. Evaluer le risque de dépression associé au phénotype MHO défini en utilisant l'absence de pathologies associées à l'obésité (diabète de type 2, dyslipidémies et hypertension artérielle).

III. Risque de mortalité associé au phénotype MHO

III.1. Contexte et justification

Peu d'études se sont intéressées au lien entre ce phénotype et la mortalité (Kuk & Ardern, 2009; Calori et al., 2011; Durward et al., 2012; Hamer & Stamatakis, 2012; Ortega et al., 2013) et rapportent des résultats contradictoires. Si certains travaux ont rapporté un risque élevé de mortalité (Kuk & Ardern, 2009), d'autres en revanche ont montré que les individus MHO n'avaient pas un risque élevé de mortalité (Calori et al., 2011; Hamer & Stamatakis, 2012). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces incohérences. D'une part, la définition utilisée pour définir le statut métabolique avec peu de consensus sur la meilleure manière de le définir. D'autre part, le groupe de comparaison lors de l'estimation du risque de mortalité varie, ce groupe de comparaison étant tantôt les sujets de poids normal métaboliquement sains (Kuk & Ardern, 2009; Durward et al., 2012), tantôt les sujets non-obèses métaboliquement sains (Calori et al., 2011; Hamer & Stamatakis, 2012).

Le pronostic associé au phénotype MHO n'étant donc pas clairement établi, l'objectif de cette étude est de voir s'il y a une cohérence dans l'association avec la mortalité globale et cardiovasculaire en utilisant différentes définitions du statut métabolique et différents groupes de référence.

III.2. Méthodes

III.2.1. Population d'étude

Le 1^{er} objectif de cette thèse se base sur les données de la cohorte Whitehall II qui est une cohorte professionnelle prospective établie en 1985 avec pour objectif initial l'étude des causes des inégalités sociales de maladie au cours de la vie professionnelle. La population cible était tous les fonctionnaires (N=14121) âgés de 35 à 55 ans employés dans 20 ministères à Londres (Marmot & Brunner, 2005). Des 14121 personnes ciblées, 10308 (73%) ont accepté de participer à l'étude (6895 hommes et 3413 femmes). Les non-participants à l'inclusion (1985-88) avaient un risque de mortalité globale ajusté sur l'âge et le sexe deux fois plus élevé (HR=2,3 ; IC à 95%=1,73-2,39) que les participants (Ferrie et al., 2009).

La première collecte de données (1985-1988) était basée sur l'utilisation d'un questionnaire auto-administré et d'un examen clinique. Le questionnaire comportait des sections sur les caractéristiques sociodémographiques, l'état de santé déclaré, les comportements de santé, les caractéristiques du travail et de vie sociale. Au cours de l'examen clinique, les données anthropométriques, la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que les marqueurs biologiques de maladies cardiovasculaires étaient mesurés. A la suite de cette première collecte, les phases suivantes de recueil de données ont alterné entre questionnaire postal seul en 1988-1990, 1995-1996, 2001, 2006 et un questionnaire postal accompagné d'un examen clinique en 1991-1993, 1997-1999, 2002-2004, 2007-2009, 2011. A partir de 1995-1996, les personnes n'ayant pas répondu au questionnaire postal étaient contactées par téléphone afin de répondre à une sélection de questions issues du questionnaire. En outre, à partir de 2002-2004, des visites à domicile par des infirmières ont été proposées aux participants réticents ou incapables de se rendre sur les lieux de l'examen clinique. Tous les participants ont fourni un consentement écrit pour l'exploitation des

données recueillies et le comité d'éthique de l'University College of London a approuvé l'étude.

III.2.2. Mesures

La période 1991-1993 représente la phase de début pour les analyses car c'est à cette période que la plupart des données biologiques entrant dans la définition du statut métabolique ont été recueillies.

III.2.2.1. L'indice de masse corporelle

Le poids et la taille ont été recueillis pour calculer l'IMC. Le poids a été mesuré à 0,1 kg près à l'aide d'une balance électronique numérique Soehnle (Leifheit AS, Nassau, Allemagne) chez des sujets en sous-vêtements uniquement. La taille a été mesurée à 1mm près à l'aide d'un stadiomètre chez des sujets debout, pieds nus et tête dans le plan de Frankfurt (position auriculo-orbitale). La reproductibilité des mesures du poids et de la taille sur plus d'un mois, entreprise sur un échantillon de 331 participants était de 0,99 pour le poids et la taille (coefficient de corrélation=variabilité entre sujets/variabilité totale).

L'IMC a été calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en m²) et classé en utilisant la classification de l'OMS (2000a) : <18,5 kg/m² (dénutri), entre 18,5-24,9 kg/m² (normal), entre 25-29,9 kg/m² (surpoids) et ≥30 kg/m² (obèse). Les participants avec un IMC<18,5 kg/m² (N=80) ont été retirés des analyses.

III.2.2.2. Les composantes des différentes définitions du statut métabolique

Des protocoles standardisés ont été utilisés pour la mesure des différentes composantes entrant dans la définition du statut métabolique. La pression artérielle a été mesurée deux fois en position assise après un repos de 5 minutes avec un sphygmomanomètre

Hawksley (Lynjay services Ltd, Worthing, UK). La moyenne des deux mesures a été considérée comme étant la pression artérielle mesurée. Une prise de sang a été faite à jeun ou au moins 5h après un petit déjeuner léger (sans matières grasses) avant que les sujets ne subissent une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Pour le bilan lipidique, le sérum a été réfrigéré à -4°C et analysé dans les 72 heures. Le HDL-cholestérol a été dosé en précipitant des lipoprotéines sériques par le sulfate de dextrane en présence de chlorure de magnésium à l'aide d'une centrifugeuse et en mesurant le taux de cholestérol dans le surnageant. Le taux de triglycérides sériques a été mesuré par la méthode enzymatique colorimétrique (glycérol-3-phosphate oxydase/phénol et aminophenazone, GPO-PAP). La concentration de LDL-cholestérol a été déterminée en utilisant la formule de Friedewald (Friedewald, Levy, & Fredrickson, 1972) ($\text{LDL-cholestérol (g/l)} = \text{cholestérol total (g/l)} - \text{HDL-cholestérol (g/l)} - \text{triglycérides (g/l)/5}$) quand les triglycérides étaient inférieurs à 4,5 mmol/L. La glycémie a été dosée en utilisant la méthode de glucose oxydase (YSI MODEL 2300 STAT PLUS Analyzer, YSI Corporation, Yellow Springs, OH, USA) (coefficient de variation : 2,9-3,3%). L'insuline a été mesurée par dosage radio-immunologique en utilisant des anticorps polyclonaux antisérum Guinea pig à 49 ans et par dosage double anticorps ELISA à 61 ans. Le HOMA-IR a été calculé en utilisant la calculatrice HOMA2 version 2.2. La protéine C-réactive (CRP) a été mesurée dans du sérum conservé à -80°C par dosage immunonéphélométrique haute sensibilité dans un opacimètre BN ProSpec (Dade Behring, Milton Keynes, UK).

III.2.2.3. Autres mesures

Le tour de taille (plus petite circonférence au niveau ou en dessous du rebord costal) a été mesuré à l'aide d'un mètre ruban en fibre de verre à 600 g de tension sur des sujets debout et en sous-vêtements. L'IL-6 a été dosée par ELISA haute sensibilité (D Systems, Oxford,

UK). Les valeurs inférieures à la limite de détection (0,15 mg/L pour la CRP et 0,08 pg/mL pour l'IL-6) ont été affectées d'une valeur égale à la moitié de la limite de détection. Pour mesurer la variation biologique à court terme et l'erreur de laboratoire, des mesures répétées ont été faites sur 150 participants pour la CRP et 241 pour l'IL-6 (Coefficient de variation intra et inter-dosage respectivement de 4,7% et 8,3% pour la CRP et de 7,5% et 8,9 % pour l'IL-6. L'Apo B a été dosé par méthode immunoturbimétrique (Mount, Kearney, Rosseneu, & Slavin, 1988). Les données sur les noms des médicaments fournis par les participants ont été codées à l'aide du Formulaire National Britannique pour identifier les antihypertenseurs, les hypolipémiants, et les antidiabétiques.

III.2.2.4. Différentes définitions du phénotype obèse métaboliquement sain

Nous avons utilisé cinq différentes définitions (Tableau 8) pour identifier le phénotype obèse métaboliquement sain car, d'une part, il n'y a pas de définition standard de ce phénotype comme mentionné précédemment et, d'autre part, ces différentes définitions englobent aussi bien des définitions basées sur l'absence de syndrome métabolique (2001), que des définitions basées sur des mesures de sensibilité à l'insuline (Meigs et al., 2006; Stefan et al., 2008) mais aussi des définitions combinant les deux (Karelis, 2008; Wildman et al., 2008). Les participants sont considérés comme métaboliquement sains :

a) Par la définition du NCEP-ATP-III (2001) s'ils avaient moins de deux des anomalies suivantes : un taux de triglycérides élevé ($\geq 1,7$ mmol/L) ou hypolipémiants, une pression artérielle systolique élevée (≥ 130 mmHg) ou diastolique élevée (≥ 85 mmHg) ou antihypertenseurs, une glycémie à jeun élevée ($\geq 5,6$ mmol/L) ou antidiabétiques (oraux ou insuline) et un taux de HDL-cholestérol bas ($< 1,04$ mmol/L chez les hommes et $< 1,29$ mmol/L chez les femmes. Le critère du tour de taille n'a pas été utilisé en raison de la colinéarité évidente avec l'IMC.

b) Par la définition de Wildman (Wildman et al., 2008) s'ils avaient moins de deux des anomalies suivantes : un taux de triglycérides élevé ($\geq 1,7$ mmol/L) ou hypolipémiants, une pression artérielle systolique élevée (≥ 130 mmHg) ou diastolique élevée (≥ 85 mmHg) ou antihypertenseurs, une glycémie à jeun élevée ($\geq 5,6$ mmol/L) ou antidiabétiques (oraux ou insuline), un taux de HDL-cholestérol bas ($< 1,3$ mmol/L), une valeur élevée du HOMA-IR ($> 90^{\text{e}}$) et un taux de CRP élevé ($> 90^{\text{e}}$ percentile).

c) Par la définition de Karelis (Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008), s'ils avaient 4 critères sur les 5 suivants : un taux de triglycérides bas ($\leq 1,7$ mmol/L), un taux de LDL-cholestérol bas ($\leq 2,6$ mmol/L), un taux de HDL-cholestérol élevé ($\geq 1,3$ mmol/L), un taux de CRP bas ($\leq 3,0$ mg/L) et une valeur basse de HOMA-IR ($\leq 2,7$).

d) Par l'indice de Matsuda (Stefan et al., 2008) s'ils font partie du quartile supérieur de cet indice ($\geq 186,16$ chez les hommes et $\geq 157,68$ chez les femmes). L'indice Matsuda (Matsuda & DeFronzo, 1999) a été calculé comme suit : $10,000 / (\text{racine carré (glycémie à jeun (mmol/dL)} \times \text{insulinémie à jeun (}\mu\text{UI/mL)}) \times \text{moyenne du glucose (mg/dL)} \times \text{moyenne de l'insuline (}\mu\text{UI/mL)})$; les moyennes du glucose et de l'insuline étant obtenues au cours de l'HGPO.

e) Par l'indice HOMA (Meigs et al., 2006) s'ils font partie des trois quartiles inférieurs de la distribution de cet indice chez des sujets non diabétiques ($\leq 1,70$ chez les hommes et $\leq 1,52$ chez les femmes). L'indice HOMA a été calculé à l'aide de la calculatrice v2.2 HOMA2 mais il peut aussi être calculé par la formule $\text{HOMA-IR} = (\text{glycémie à jeun} \times \text{insulinémie à jeun}) / 22,5$.

Les données de l'IMC ont été croisées avec celles du statut métabolique pour créer six phénotypes : les phénotypes poids normal métaboliquement sain, surpoids métaboliquement sain, obèse métaboliquement sain, poids normal métaboliquement anormal, surpoids métaboliquement anormal et obèse métaboliquement anormal.

Tableau 8 : Différentes définitions du statut métabolique sain

Méthodes	Définition
ATP-III	0 ou 1 anomalie parmi les suivantes Triglycérides $\geq 1,7$ mmol/l Pression artérielle $\geq 130/85$ Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L HDL-cholesterol $< 1,03$ mmol/l (H) et $< 1,29$ mmol/l (F)
Wildman	0 ou 1 anomalie parmi les suivantes Pression artérielle $\geq 130/85$ Triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L HOMA $> 90^{\text{e}}$ percentile CRP $> 90^{\text{e}}$ percentile HDL-cholesterol $< 1,3$ mmol/L
Karelis	4 critères sur les 5 suivants HOMA $\leq 2,7$ Triglycérides $\leq 1,7$ mmol/L HDL-cholesterol $\geq 1,3$ mmol/L LDL-cholesterol $\leq 2,6$ mmol/L CRP $\leq 3,0$ mg/L
Matsuda	Quartile supérieur de l'indice de Matsuda
HOMA	3 derniers quartiles de l'indice HOMA

Formule indice de Matsuda

$$10,000 / \sqrt{[(\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin}) \times (\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT})]}$$

L'indice HOMA a été calculé à l'aide du HOMA calculator. Il peut aussi être calculé par la formule

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glycémie à jeun} \times \text{insulinémie à jeun}) / 22,5.$$

III.2.2.5. Les covariables

Plusieurs variables considérées comme de potentiels facteurs de confusion dans l'association entre l'obésité et la mortalité ont été incluses dans les analyses. Ces covariables ont été mesurées en 1991-1993.

Les variables sociodémographiques comprennent l'âge, le sexe, l'ethnie, le statut marital et la situation professionnelle. Les catégories suivantes ont été utilisées pour l'ethnie : Blancs et autres groupes ethniques. Pour le statut marital, quatre catégories ont été utilisées : célibataire, marié/concubinage, divorcé et veuf. La situation professionnelle a été déterminée à partir du classement des emplois des fonctionnaires britanniques, le « British Civil Service » et classée en trois grades : élevé « Administrative grades », intermédiaire « Professional & Executive grades » et bas « Clerical & Office Support ». Ces grades sont un marqueur global du statut socioéconomique et reflètent à la fois le salaire, le statut social et le niveau de responsabilité au travail.

Les comportements de santé comprennent le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et la consommation de fruits et légumes. Les informations sur le statut tabagique ont été recueillies à partir de questions sur la consommation actuelle ou passée de tabac. Les réponses à ces questions permettent de catégoriser le statut tabagique en trois classes : jamais fumé, ancien fumeur ou fumeur actuel à la date du questionnaire. La consommation d'alcool a été mesurée par la quantité de boissons alcoolisées (mesures de liqueurs ou spiritueux, verres de vin, pintes de bière) consommées au cours des sept derniers jours. Ces quantités d'alcool sont ensuite converties en unités d'alcool consommées par semaine avec chaque unité correspondant à 8 g d'alcool. On considère qu'une mesure standard de liqueurs ou de spiritueux contient 8g d'alcool et qu'une pinte de bière en contient 16g. La consommation d'alcool a été catégorisée comme suit : aucune (0 unité/semaine), modérée (1-14 unités/semaine pour les femmes et 1-21 unités/semaine pour les hommes) et

forte (>14 unités pour les femmes et >21 unités pour les hommes). Le niveau d'activité physique en 1991-1993 s'intéressait à la fréquence et à la durée d'activité de différents niveaux énergétiques : peu énergétiques (marche, menuiserie, désherbage, binage, jeux de fléchettes), modérément énergétiques (nettoyage de voiture, débroussaillage, danse, vélo, peinture, tapisserie, nage de loisir) et vigoureuses (courir, nage sportive, tennis, squash, vélo de course). On a pu ainsi classer les participants en actifs ($\geq 2,5$ h/semaine d'activité physique modérée ou ≥ 1 h/semaine d'activité physique rigoureuse), inactifs (< 1 h/semaine d'activité physique modérée et < 1 h/semaine d'activité physique rigoureuse) ou modérément actifs (ni actifs ou inactifs). La fréquence de consommation de fruits et légumes a été mesurée à partir de la question suivante « combien de fois mangez-vous des fruits ou légumes frais ? » et la réponse était sur une échelle de 2 points : ≥ 1 fruit ou légume/jour ou < 1 fruit or légume/jour. Les données manquantes sur les covariables en 1991-1993 (moins de 1%) ont été remplacées par des données de la Phase immédiatement avant ou après cette Phase.

III.2.2.6. Suivi de la mortalité

Les données de mortalité qui comprenaient la cause et la date de décès ont été recueillies de l'inclusion à la date de point, fixée au 31 Janvier 2010. Un total de 10297 participants (99,99%) a pu être suivi pour le statut vital de à partir du registre national de mortalité 'National Health Services Central Registry' en utilisant le numéro d'identification de la sécurité sociale britannique (National Health Service, NHS) assigné à chaque citoyen anglais. Dans les analyses de sensibilité, la mortalité de cause cardiovasculaire (CIM-9 : 390,0-458,9; CIM-10 : I00-I99) et non cardiovasculaire a été examinée.

III.2.2.7. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participants en 1991-1993 sont présentées sous forme de moyenne (écart-type) ou de pourcentage le cas échéant par catégorie d'IMC puis pour les sujets obèses selon le statut métabolique. Les différences entre groupes ont été comparées par analyse de variance pour les moyennes et par le test de χ^2 pour les pourcentages.

Des modèles de régression de Cox à risque proportionnel avec comme échelle de temps la période de suivi ont été utilisés pour examiner l'association entre les phénotypes IMC-statut métabolique et la mortalité en utilisant les cinq définitions du statut métabolique mentionnées précédemment. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été confirmée par le test de Schoenfeld. Notre échantillon d'analyse était composé d'une minorité de sujets « non-Blancs » (331 Asiatiques et 200 Noirs) mais le terme d'interaction entre l'ethnicité et les phénotypes IMC-statut métabolique ne suggère pas de différences entre les groupes ethniques (p d'interaction compris entre 0,10 et 0,56). De même le terme d'interaction entre le sexe et les phénotypes IMC-statut métabolique n'a révélé aucune différence entre les hommes et les femmes (p d'interaction entre 0,11 et 0,59). Nous avons donc combiné les groupes ethniques et les hommes et les femmes dans les analyses.

Dans la première série d'analyses, le phénotype poids normal métaboliquement sain a été utilisé comme catégorie de référence. Le rapport de risque (HR) et les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été ajustés séquentiellement sur l'âge et le sexe, puis en plus sur la situation professionnelle, l'origine ethnique, le statut marital, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et la consommation de fruits et légumes.

Dans une seconde série d'analyses, nous avons stratifié par catégorie d'IMC afin de comparer le risque de mortalité en fonction du statut métabolique dans chaque strate de l'IMC. Le statut métabolique sain dans chaque catégorie d'IMC était la référence dans ces analyses.

Ces mêmes analyses ont été répétées avec la mortalité cardiovasculaire.

En analyses de sensibilité, nous avons répété les analyses précédentes en remplaçant la situation professionnelle par l'éducation, et en excluant tous les décès survenus au cours des 5 premières années de suivi pour pouvoir tenir compte des possibles effets de la causalité inverse. Nous avons également répété les analyses en calculant cette fois les taux absolus de mortalité et enfin en utilisant la mortalité non-cardiovasculaire comme événement de santé.

III.3. Résultats

En 1991-1993, 5269 participants avaient des données complètes pour tous les composantes nécessaires à l'analyse. Comparés aux participants exclus, les 5269 inclus dans l'échantillon d'analyse étaient plus des hommes (71,7% vs 64,9% ; $p < 0,001$), obèses (12,1% vs 5,4% ; $p < 0,001$) et en couple (77,5% vs 75,2% ; $p < 0,001$). Ils avaient moins tendance à être des fumeurs actuels (12,3% vs 16,1% ; $p < 0,001$) et à avoir une situation professionnelle plus élevée (37,4% vs 39,9% ; $p < 0,001$).

Les caractéristiques des participants en 1991-1993 par catégorie d'IMC sont présentées dans le Tableau 9. Parmi les 5269 participants, 2362 (44,8%) avaient un IMC normal, 2269 (43,1%) étaient en surpoids et 638 (12,1%) étaient obèses. Les triglycérides, la glycémie à jeun, la glycémie 2h après le test de tolérance au glucose, l'insulinémie à jeun, la pression artérielle, la CRP, l'Il-6 et le HOMA-IR étaient plus élevés chez les sujets obèses, tandis que le HDL-cholestérol était plus élevé chez les sujets d'IMC normal.

Le Tableau 10 montre les caractéristiques cliniques des participants obèses en fonction des différentes définitions du statut métabolique. Des différences de tour de taille existent pour toutes les définitions dans le sens d'un plus petit tour de taille chez les individus MHO comparativement à leurs homologues à risque alors qu'on ne retrouve pas de différences d'IMC. Des paramètres comme les TG, le HDL-c, le LDL-c, le glucose, la CRP sont différents entre individus MHO et obèses à risque pour toutes les définitions.

Le Tableau 11 montre la prévalence des 6 phénotypes par définition du statut métabolique. Parmi les sujets obèses, 236 (37%) sont classés métaboliquement sains par la définition de l'ATP-III (2001), 146 (22,9%) par la définition de Wildman (Wildman et al., 2008), 119 (18,7%) par la définition de Karelis (Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008), 57 (9,0%) par l'indice de Matsuda (Stefan et al., 2008) et 260 (40,8%) par l'indice HOMA (Meigs et al., 2006). Dans la totalité de l'échantillon d'analyse, la prévalence du phénotype MHO est de 4,5% (ATP-III), 2,8% (Wildman), 2,3% (Karelis), 1,1% (Matsuda) et 4,9% (HOMA).

Au cours du suivi (médiane=17,7 années), 413 cas de décès (7,8% de l'échantillon d'analyse) ont été enregistrés : 76 cas (11,96%) parmi les sujets obèses, 175 (7,7%) parmi les sujets en surpoids et 162 (6,9%) parmi les sujets ayant un IMC normal. Parmi les 126 cas de décès par cause cardiovasculaire, 44 (34,9%) étaient parmi les sujets ayant un IMC normal, 58 (46%) parmi les sujets en surpoids et 24 (19,1%) parmi les sujets obèses.

Le tableau 12 montre les associations (HR et IC à 95%) entre catégories de l'IMC, facteurs de risque individuels, statut métabolique et mortalité globale et cardiovasculaire. Comparativement aux sujets de poids normal, les participants obèses (HR=1,68 (IC à 95% : 1,27-2,22)) mais pas ceux en surpoids (1,01 (0,82-1,26)) avaient un risque accru de mortalité globale. Toutes les composantes de l'ATP-III (2001) et le statut métabolique selon cette définition, toutes les composantes de la définition de Wildman (Wildman et al., 2008) et le statut métabolique selon cette définition, la CRP définie par Karelis (Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008) et le statut métabolique selon cette définition et l'indice HOMA étaient associées à un risque accru de mortalité globale tandis que l'indice de Matsuda (Stefan et al., 2008), le LDL-cholestérol et le HOMA selon la définition de Karelis ne l'étaient pas. Les résultats étaient semblables pour la mortalité cardiovasculaire.

Le tableau 13 présente les associations entre les six phénotypes IMC-statut métabolique et la mortalité globale, cardiovasculaire et non-cardiovasculaire avec le

phénotype poids normal métaboliquement sain comme référence. Les participants en surpoids métaboliquement sains avaient un risque similaire de mortalité globale, cardiovasculaire et non-cardiovasculaire comparés aux sujets métaboliquement sains de poids normal quel que soit la définition du statut métabolique mais les individus MHO avaient un risque accru de mortalité toutes causes pour toutes les définitions du statut métabolique excepté pour l'indice HOMA (HR=1,08 ; IC à 95% : 0,67-1,74). Les sujets obèses à risque ont un risque plus élevé de mortalité comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains quel que soit la définition du statut métabolique utilisée. Des résultats similaires ont été obtenus pour la mortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire. Des résultats semblables à ceux rapportés dans le Tableau 13 ont été retrouvés avec les analyses estimant le risque absolu de décès (Tableau 14), celles excluant les décès survenus au cours des 5 premières années de suivi (Tableau 15).

Tableau 9 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants en 1991-1993 en fonction de l'IMC

	Indice de masse corporelle (kg/m ²)			p
	Normal (18,5-24,9)	Surpoids (25-29,9)	Obèse (≥ 30)	
N (%)	2362 (44,8)	2269 (43,1)	638 (12,1)	
Age en années (ET)	49,2 (6,1)	50,1 (6,0)	50,0 (5,8)	<0,001
Hommes, %	73,2	75,1	53,6	<0,001
Blancs, %	89,9	88,1	86,9	0,04
Couple, %	77,1	79,5	72,3	0,002
Cadres, %	41,2	35,9	28,7	<0,001
Tabagisme actuel, %	12,1	12,2	13,5	<0,001
Consommation modérée d'alcool %	66,2	63,4	57,4	<0,001
Physiquement actifs, %	45,3	43,3	36,7	<0,001
Fruits et légumes ≥ 1/jour	62,0	57,9	59,3	0,02
Tour de taille en cm (ET)	79,0 (8,8)	89,2 (8,2)	100,6 (10,4)	0,0001
Pression systolique en mmHg (ET)	119,1 (13,7)	123,1 (12,9)	127,4 (13,7)	0,0001
Pression diastolique en mmHg(ET)	78,4 (9,0)	82,3 (8,8)	84,9 (9,5)	0,0001
Triglycérides en mmol/L (ET)	1,3 (0,9)	1,7 (1,1)	2,0 (1,5)	0,0001
HDL-cholestérol en mmol/L (ET)	1,5 (0,4)	1,3 (0,4)	1,2 (0,4)	0,0001
LDL-cholestérol en mmol/L (ET)	4,3 (1,0)	4,6 (1,1)	4,5 (1,0)	<0,0001
Glycémie à jeun en mmol/L (ET)	5,2 (0,6)	5,3 (0,7)	5,5 (1,0)	0,0001
Glycémie 2h après en mmol/L (ET)	5,5 (1,8)	5,7 (2,0)	6,5 (2,6)	0,0001
Insulinémie à jeun en µUI/mL (ET)	6,3 (3,3)	8,6 (5,4)	13,3 (8,7)	0,0001
HOMA-IR	0,7 (0,4)	1,0 (0,6)	1,5 (1,0)	0,0001
CRP* en mg/L (IQR)	0,7 (0,4-1,4)	1,2 (0,6-2,3)	2,4 (1,2-4,8)	
IL-6 en pg/mL (ET)	1,7 (1,7)	1,9 (1,7)	2,8 (2,0)	0,0001
Apo B en g/L (ET)	1,2 (0,3)	1,4 (0,3)	1,4 (0,3)	<0,0001

ET : écart-type. * médiane et intervalle interquartile (IQR)

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des sujets obèses en 1991-1993 en fonction de la méthode utilisée pour définir le phénotype MHO

	Méthode utilisée pour définir le phénotype obèse métaboliquement sain									
	NCEP-ATP-III		Wildman		Karelis		Matsuda		HOMA	
	Sain	Anormal	Sain	Anormal	Sain	Anormal	Sain	Anormal	Sain	Anormal
IMC (kg/m ²)	32,7 (2,8)	33,4 (3,5)	32,6 (2,7)	33,4 (3,4)	32,3 (2,4)	33,4 (3,4)	32,4 (2,8)	33,3 (3,3)	32,3 (2,4)	33,8 (3,6)
Tour de taille en cm	96,0 (10,6)	103,3 (9,3)*	93,0 (9,6)	102,8 (9,6)*	93,9 (10,6)	102,1 (9,8)*	96,4 (11,4)	101,0 (10,2)*	96,7 (9,9)	103,2 (9,9)*
PS en mmHg (ET)	121,9 (13,5)	130,7 (12,7)*	120,4 (13,2)	129,5 (13,1)*	124,5 (14,3)	128,1 (13,5)*	124,8 (13,6)	127,7 (13,7)	124,5 (13,6)	129,4 (13,4)*
PD en mmHg (ET)	81,1 (9,3)	87,2 (8,9)*	79,4 (8,2)	86,5 (9,3)*	81,8 (9,0)	85,6 (9,5)*	83,7 (9,5)	85,0 (9,5)	82,7 (9,4)	86,4 (9,4)*
TG en mmol/L (ET)	1,2 (0,5)	2,5 (1,7)*	1,1 (0,4)	2,3 (1,6)*	1,1 (0,3)	2,2 (1,6)*	1,5 (1,0)	2,1 (1,5)*	1,7 (1,1)	2,3 (1,7)*
HDL-c en mmol/L (ET)	1,5 (0,3)	1,2 (0,3)*	1,5 (0,3)	1,2 (0,3)*	1,6 (0,3)	1,2 (0,3)*	1,4 (0,4)	1,2 (0,3)*	1,4 (0,4)	1,2 (0,3)*
LDL-c en mmol/L (ET)	4,4 (1,1)	4,6 (1,0)*	4,3 (1,0)	4,5 (1,0)*	4,3 (1,1)	4,5 (1,0)	4,6 (1,0)	4,5 (1,0)	4,5 (1,1)	4,5 (1,0)
Glucose en mmol/L (ET)	5,1 (0,4)	5,7 (1,2)*	5,1 (0,4)	5,6 (1,1)*	5,2 (0,5)	5,5 (1,1)*	5,0 (0,4)	5,5 (1,1)*	5,2 (0,8)	5,7 (1,2)*
HGPO mmol/L (ET)	5,8 (1,7)	6,8 (3,0)*	5,5 (1,6)	6,7 (2,8)*	5,6 (1,6)	6,7 (2,8)*	4,3 (1,1)	6,7 (2,6)*	5,9 (2,1)	6,9 (2,9)*
Insulinémie	10,1 (5,8)	15,3 (9,6)*	8,1 (3,7)	14,9 (9,2)*	8,7 (4,0)	14,4 (9,2)*	6,6 (3,3)	14,0 (8,8)*	6,7 (1,7)	17,9 (8,7)*
HOMA-IR	1,1 (0,6)	1,7 (1,1)*	0,9 (0,4)	1,7 (1,0)*	1,0 (0,5)	1,6 (1,0)*	0,7 (0,4)	1,6 (1,0)*	0,8 (0,2)	2,0 (1,0)*
CRP** en mg/L (IQR)	1,9 (1,0-4,2)	2,6 (1,4-5,2)	1,6 (0,8-2,7)	2,7 (1,4-5,6)	1,4 (0,8-2,1)	3,0 (1,4-5,7)	1,6 (0,8-3,3)	2,4 (1,3-4,9)	1,8 (1,1-4,2)	2,7 (1,4-5,7)
IL-6 en pg/mL (ET)	2,8 (2,1)	2,9 (2,0)	2,5 (1,9)	2,9 (2,0)*	2,2 (1,4)	3,00 (2,1)*	2,5 (1,7)	2,9 (2,0)	2,6 (1,7)	3,0 (2,1)*
Apo B en g/L (ET)	1,2 (0,3)	1,4 (0,3)*	1,2 (0,3)	1,4 (0,3)*	1,2 (0,3)	1,4 (0,3)*	1,3 (0,3)	1,4 (0,3)	1,3 (0,3)	1,4 (0,3)*

ET : écart-type. * p<0,05 ** médiane et intervalle interquartile

Tableau 11 : Prévalence phénotypes IMC-statut métabolique en fonction de la définition utilisée

Différentes définitions	Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)					
	Normal (18,5-24,9)		Surpoids (25-29,9)		Obèse (≥ 30)	
	N	%	N	%	N	%
ATP-III						
Métaboliquement sain	1779	75,3	1254	55,3	236	37,0
Métaboliquement anormal	583	24,7	1015	44,7	402	63,0
Wildman						
Métaboliquement sain	1496	63,3	916	40,4	146	23,0
Métaboliquement anormal	866	36,7	1353	59,6	492	77,0
Karelis						
Métaboliquement sain	1182	50,0	734	32,4	119	18,7
Métaboliquement anormal	1180	50,0	1535	67,6	519	81,3
Matsuda						
Métaboliquement sain	778	32,9	483	21,3	57	9,0
Métaboliquement anormal	1584	67,1	1786	78,7	581	91,0
HOMA						
Métaboliquement sain	2077	87,9	1603	70,7	260	40,8
Métaboliquement anormal	285	12,1	666	29,4	378	59,2

Tableau 12 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des facteurs de risque individuels et du statut métabolique avec la mortalité globale et cardiovasculaire

	Mortalité globale	Mortalité cardiovasculaire
IMC		
Normal	1,0 (ref)	1,0 (ref)
Surpoids	1,01 (0,82-1,26)	1,24 (0,84-1,84)
Obèse	1,68 (1,27-2,22)	2,15 (1,29-3,59)
Composantes définition ATP III		
Triglycerides $\geq 1,7$ mmol/L ou traitement	1,37 (1,12-1,67)	1,51 (1,06-2,16)
Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement	1,41 (1,16-1,72)	2,07 (1,42-3,03)
Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L ou traitement	1,22 (1,00-1,51)	1,30 (0,90-1,89)
HDL cholestérol $< 1,03$ ($< 1,29$) mmol/L (femmes)	1,59 (1,29-1,97)	2,30 (1,60-3,30)
Statut métabolique anormal	1,58 (1,30-1,93)	2,15 (1,49-3,10)
Composantes définition Wildman		
HDL-cholestérol $< 1,3$ mmol/L	1,28 (1,04-1,57)	1,49 (1,02-2,17)
HOMA $> 90^{\text{e}}$ percentile	1,61 (1,23-2,10)	1,89 (1,19-2,98)
CRP $> 90^{\text{e}}$ percentile	1,86 (1,45-2,38)	2,12 (1,37-3,26)
Statut métabolique anormal	1,59 (1,29-1,96)	2,08 (1,39-3,11)
Composantes définition Karelis		
LDL-cholestérol $> 2,6$ mmol/L	0,95 (0,47-1,93)	2,09 (0,29-15,11)
CRP $> 3,0$ mg/L	1,44 (1,15-1,81)	1,62 (1,08-2,42)
HOMA $> 2,7$	1,38 (0,79-2,40)	1,67 (0,68-4,10)
Statut métabolique anormal	1,43 (1,15-1,79)	1,50 (0,99-2,27)
Indice Matsuda	1,12 (0,88-1,43)	1,30 (0,81-2,09)
Indice HOMA	1,43 (1,16-1,76)	1,26 (0,87-1,84)

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes

Tableau 13 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec la mortalité globale, cardiovasculaire et non-cardiovasculaire

	Définitions du statut métabolique				
	ATP-III	Wildman	Karelis	Matsuda	HOMA
Mortalité Globale					
Poids normal métaboliquement sain	1,0 (ref)	1,0	1,0	1,0	1,0
Surpoids métaboliquement sain	0,94 (0,69-1,27)	1,12 (0,79-1,59)	0,98 (0,66-1,44)	0,77 (0,49-1,22)	0,96 (0,77-1,24)
Obèse métaboliquement sain	1,81 (1,16-2,84)	2,11 (1,21-3,67)	1,86 (1,02-3,41)	2,30 (1,13-4,70)	1,08 (0,67-1,74)
Poids normal métaboliquement anormal	1,63 (1,18-2,25)	1,86 (1,35-2,54)	1,41 (1,02-1,95)	0,96 (0,69-1,35)	1,12 (0,72-1,74)
Surpoids métaboliquement anormal	1,47 (1,11-1,95)	1,51 (1,12-2,03)	1,34 (0,99-1,82)	1,04 (0,75-1,44)	1,17 (0,87-1,59)
Obèse métaboliquement anormal	2,01 (1,43-2,83)	2,23 (1,58-3,15)	2,05 (1,44-2,92)	1,57 (1,08-2,28)	2,14 (1,56-2,94)
Mortalité cardiovasculaire					
Poids normal métaboliquement sain	1,0 (ref)	1,0	1,0	1,0	1,0
Surpoids métaboliquement sain	1,03 (0,55-1,91)	1,43 (0,70-2,90)	1,26 (0,61-2,59)	0,46 (0,17-1,28)	1,16 (0,74-1,80)
Obèse métaboliquement sain	2,49 (1,05-5,91)	2,05 (0,58-7,21)	1,26 (0,29-5,56)	1,89 (0,43-8,33)	1,04 (0,41-2,66)
Poids normal métaboliquement anormal	2,11 (1,16-3,84)	2,34 (1,26-4,35)	1,33 (0,71-2,48)	0,74 (0,39-1,40)	0,54 (0,19-1,52)
Surpoids métaboliquement anormal	2,30 (1,37-3,88)	2,24 (1,25-4,00)	1,55 (0,87-2,78)	1,14 (0,64-2,05)	1,15 (0,66-1,99)
Obèse métaboliquement anormal	2,94 (1,56-5,56)	3,57 (1,85-6,89)	2,75 (1,44-5,28)	1,75 (0,89-3,41)	2,63 (1,51-4,60)
Mortalité non-cardiovasculaire					
Poids normal métaboliquement sain	1,0 (ref)	1,0	1,0	1,0	1,0
Surpoids métaboliquement sain	0,92 (0,65-1,30)	1,04 (0,69-1,56)	0,89 (0,56-1,42)	0,91 (0,54-1,54)	0,89 (0,66-1,21)
Obèse métaboliquement sain	1,63 (0,97-2,75)	2,12 (1,14-3,92)	2,05 (1,05-4,00)	2,47 (1,09-5,40)	1,10 (0,64-1,91)
Poids normal métaboliquement anormal	1,48 (1,01-2,17)	1,73 (1,20-2,50)	1,47 (1,00-2,14)	1,06 (0,71-1,58)	1,41 (0,87-2,30)
Surpoids métaboliquement anormal	1,22 (0,87-1,71)	1,31 (0,92-1,85)	1,28 (0,89-1,84)	0,99 (0,67-1,47)	1,20 (0,83-1,72)
Obèse métaboliquement anormal	1,75 (1,16-2,64)	1,88 (1,24-2,83)	1,83 (1,20-2,79)	1,51 (0,97-2,36)	1,98 (1,34-2,90)

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes

Tableau 14 : Risque absolu (IC à 95%) de mortalité globale et cardiovasculaire en fonction des phénotypes définis par l'IMC et le statut métabolique

	Définitions du statut métabolique				
	ATP-III	Wildman	Karelis	Matsuda	HOMA
Mortalité Globale					
Poids normal métaboliquement sain	3,47 (2,79-4,16)	3,00 (2,30-3,70)	3,20 (2,39-4,02)	4,54 (3,27-5,81)	4,14 (3,45-4,83)
Surpoids métaboliquement sain	3,40 (2,61-4,19)	3,49 (2,54-4,43)	3,31 (2,29-4,33)	3,61 (2,26-4,97)	4,09 (3,34-4,85)
Obèse métaboliquement sain	6,29 (3,18-9,40)	5,98 (1,48-10,48)	5,67 (1,25-10,09)	9,52 (1,86-17,17)	4,56 (2,30-6,82)
Poids normal métaboliquement anormal	6,44 (4,66-8,23)	6,58 (5,05-8,10)	5,21 (4,09-6,32)	4,12 (3,35-4,89)	4,88 (2,90-6,85)
Surpoids métaboliquement anormal	5,42 (4,28-6,57)	4,87 (3,90-5,84)	4,77 (3,92-5,62)	4,55 (3,81-5,29)	5,15 (3,83-6,47)
Obèse métaboliquement anormal	8,48 (5,96-11,01)	7,89 (5,79-9,99)	7,86 (5,79-9,93)	7,70 (5,63-9,78)	10,13 (7,17-13,09)
Mortalité cardiovasculaire					
Poids normal métaboliquement sain	0,85 (0,50-1,20)	0,72 (0,36-1,08)	0,92 (0,46-1,38)	1,37 (0,66-2,08)	1,21 (0,84-1,59)
Surpoids métaboliquement sain	0,87 (0,47-1,28)	1,00 (0,48-1,52)	1,10 (0,51-1,69)	0,60 (0,07-1,14)	1,41 (0,97-1,85)
Obèse métaboliquement sain	1,70 (0,22-3,19)	0,42 (0,01-0,90)	0,91 (0,01-2,39)	4,51 (0,01-10,94)	1,04 (0,01-2,11)
Poids normal métaboliquement anormal	2,02 (1,06-2,97)	1,85 (1,10-2,61)	1,39 (0,84-1,93)	1,05 (0,67-1,44)	0,80 (0,09-1,59)
Surpoids métaboliquement anormal	1,94 (1,33-2,56)	1,59 (1,10-2,08)	1,51 (1,05-1,96)	1,59 (1,16-2,02)	1,53 (0,83-2,24)
Obèse métaboliquement anormal	3,22 (1,54-4,90)	3,05 (1,67-4,44)	2,99 (1,64-4,33)	2,76 (1,42-4,10)	3,94 (1,93-5,95)
Risque absolu ajusté sur l'âge et le sexe pour 1000 personnes-années					

Tableau 15 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec la mortalité globale et cardiovasculaire après exclusion des 5 premières années

	Définitions du statut métabolique				
	ATP-III	Wildman	Karelis	Matsuda	HOMA
Mortalité Globale					
Poids normal métaboliquement sain	1,0 (ref)	1,0	1,0	1,0	1,0
Surpoids métaboliquement sain	1,08 (0,77-1,50)	1,30 (0,89-1,89)	1,17 (0,77-1,77)	0,84 (0,51-1,37)	1,11 (0,84-1,45)
Obèse métaboliquement sain	2,12 (1,32-3,41)	2,46 (1,38-4,40)	2,35 (1,26-4,37)	2,61 (1,27-5,40)	1,24 (0,75-2,05)
Poids normal métaboliquement anormal	1,59 (1,10-2,29)	1,70 (1,19-2,43)	1,35 (0,93-1,94)	0,83 (0,57-1,20)	1,00 (0,60-1,68)
Surpoids métaboliquement anormal	1,73 (1,27-2,35)	1,66 (1,20-2,30)	1,51 (1,08-2,12)	1,10 (0,77-1,56)	1,37 (0,99-1,99)
Obèse métaboliquement anormal	2,19 (1,50-3,19)	2,36 (1,61-3,44)	2,18 (1,48-3,22)	1,58 (1,05-2,36)	2,35 (1,66-3,32)
Mortalité cardiovasculaire					
Poids normal métaboliquement sain	1,0 (ref)	1,0	1,0	1,0	1,0
Surpoids métaboliquement sain	1,14 (0,59-2,21)	1,49 (0,71-3,14)	1,40 (0,66-2,94)	0,56 (0,20-1,61)	1,33 (0,80-2,19)
Obèse métaboliquement sain	2,10 (0,77-5,72)	1,53 (0,34-6,88)	1,42 (0,32-6,36)	2,25 (0,50-10,2)	1,10 (0,38-3,18)
Poids normal métaboliquement anormal	1,60 (0,78-3,26)	1,75 (0,86-3,56)	0,97 (0,48-1,98)	0,63 (0,30-1,30)	0,55 (0,17-1,82)
Surpoids métaboliquement anormal	2,37 (1,34-4,19)	2,20 (1,18-4,11)	1,48 (0,79-2,76)	1,19 (0,62-2,29)	1,46 (0,81-2,65)
Obèse métaboliquement anormal	2,88 (1,43-5,79)	3,26 (1,60-6,67)	2,39 (1,17-4,89)	1,62 (0,76-3,43)	2,79 (1,48-5,28)

HR : Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes

Les Figures 8 et 9 présentent les rapports de risque de mortalité globale et cardiovasculaire en fonction du statut métabolique par catégorie d'IMC. Comparativement à leurs homologues métaboliquement sains, les participants avec anomalies métaboliques de poids normal et en surpoids avaient un risque plus accru de mortalité toutes causes pour la définition de l'ATP-III. Ceci n'était pas le cas pour les sujets obèses chez qui un plus grand risque de mortalité (globale et cardiovasculaire) a été observé chez les sujets métaboliquement anormaux comparés aux individus métaboliquement sains uniquement avec l'indice HOMA (HR=1,93 ; IC à 95% : 1,15-3,24 pour la mortalité globale). Les résultats pour la mortalité cardiovasculaire (Figure 9) étaient largement similaires à ceux trouvés pour la mortalité globale mais avec des intervalles de confiance plus larges en raison du petit nombre de décès par maladies cardiovasculaires.

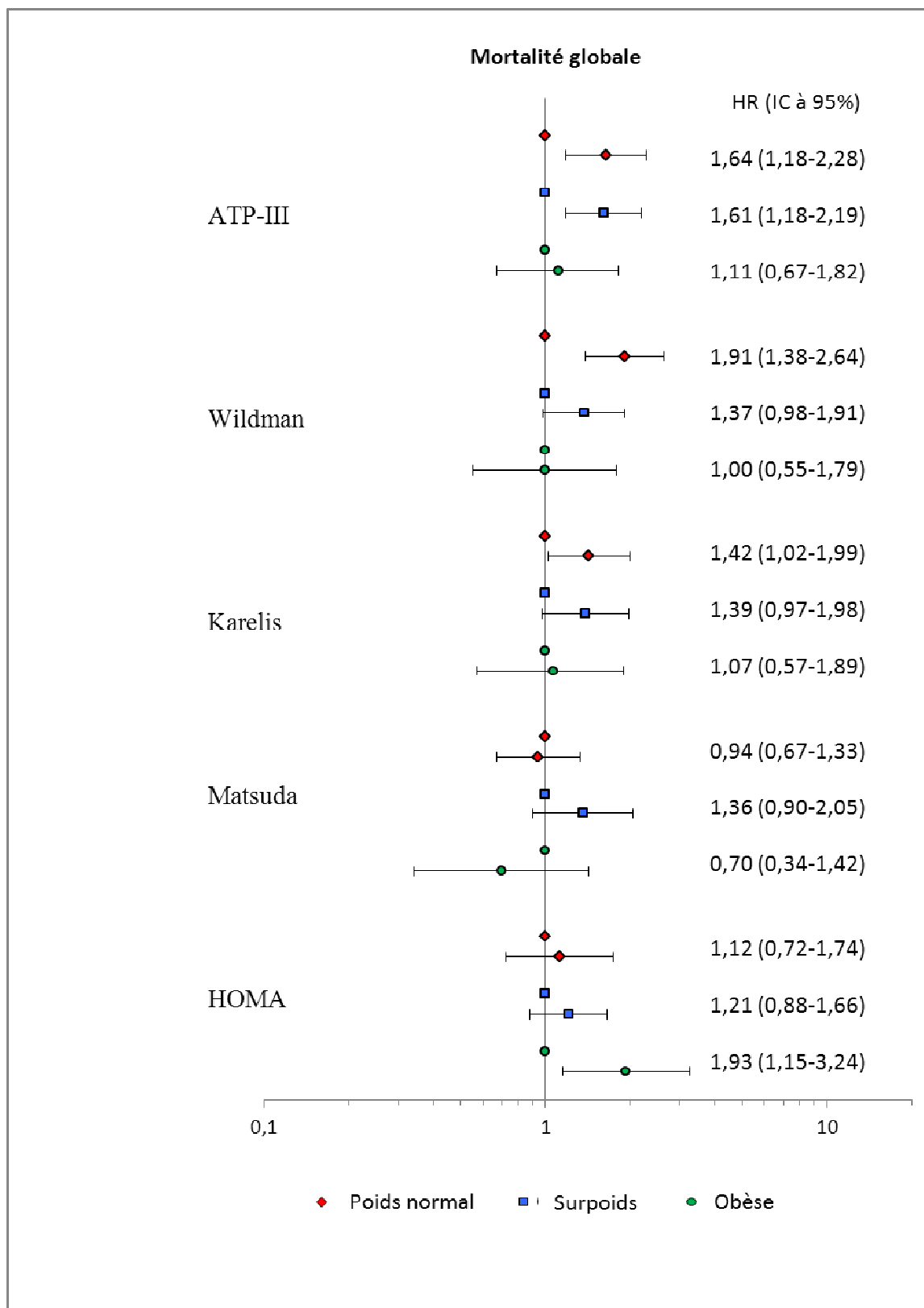


Figure 8 : Association du statut métabolique anormal avec la mortalité globale par strates d'IMC

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes

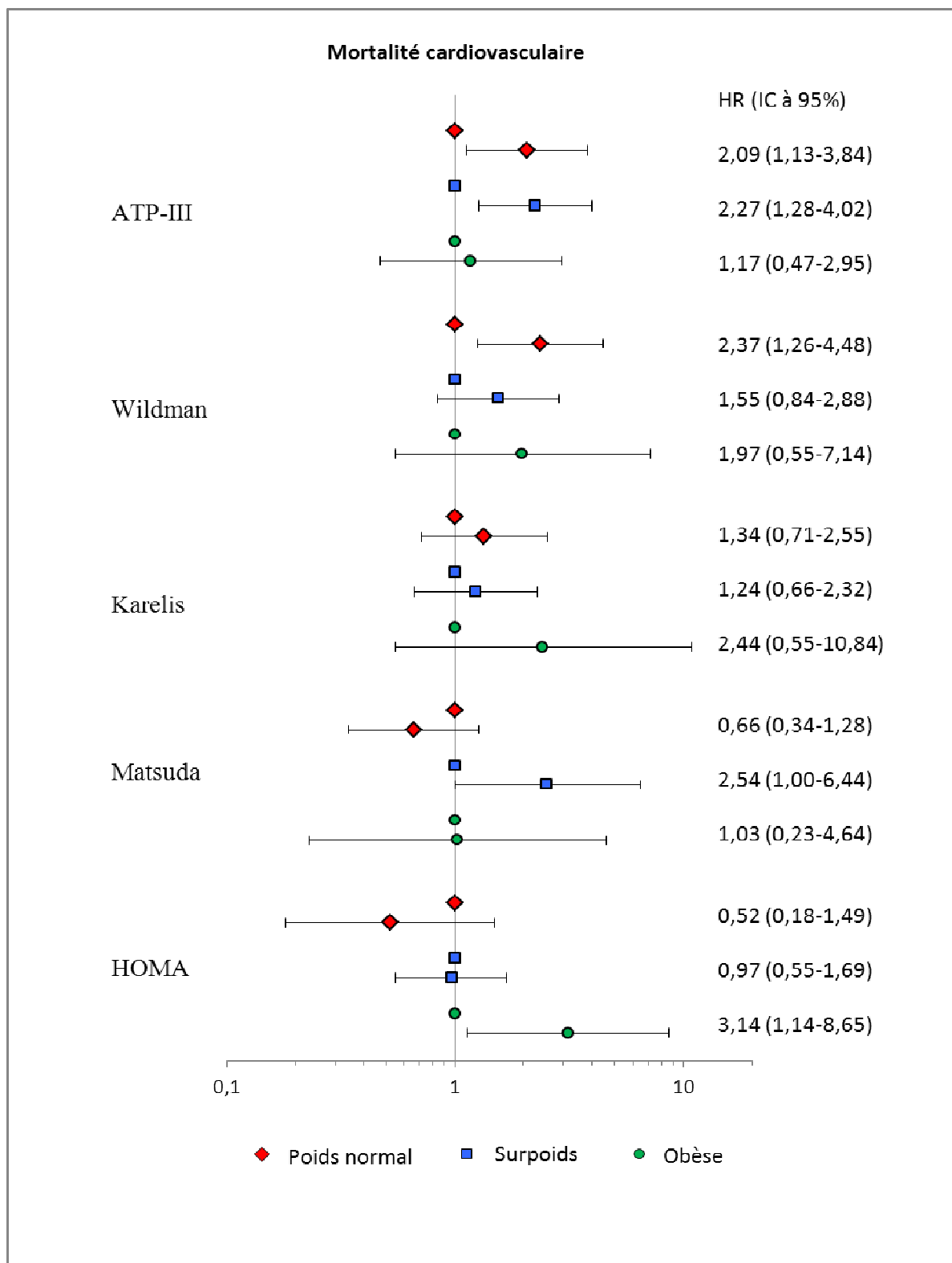


Figure 9 : Association du statut métabolique anormal avec la mortalité cardiovasculaire par strates d'IMC

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes

III.4. Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé cinq différentes définitions du statut métabolique pour évaluer le risque de mortalité (globale et cardiovasculaire) associé au phénotype MHO. Nos résultats montrent que 9 à 41% des participants obèses étaient métaboliquement sains en fonction de la définition du statut métabolique considérée. Pour 4 des 5 définitions utilisées, les individus MHO avaient un risque élevé de mortalité comparativement aux participants de poids normal métaboliquement sains. Les individus en surpoids métaboliquement sains avaient un risque similaire de mortalité quel que soit la définition utilisée alors que ce risque était élevé chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques.

L'utilisation de différents groupes de référence, de différentes définitions du statut métabolique et de différents marqueurs d'adiposité rend difficile la comparaison de nos résultats avec d'autres études. Souvent le groupe de référence est constitué d'individus de poids normal métaboliquement sains (Kuk & Ardern, 2009; Durward et al., 2012) ; parfois, il combine les individus de poids normal et en surpoids créant une catégorie « non obèse » (Calori et al., 2011; Hamer & Stamatakis, 2012); rarement, le groupe de référence est représenté par les individus en surpoids métaboliquement sains (Choi et al., 2013). Cependant, peu d'études ont utilisé sur le même échantillon à la fois des définitions basées sur l'absence de syndrome métabolique et/ou sur la présence d'une sensibilité préservée à l'insuline (Kuk & Ardern, 2009; Durward et al., 2012) et aucune n'avait jusque-là comparé sur le même échantillon le risque de mortalité associé au phénotype MHO en utilisant cinq différentes définitions du statut métabolique. Nos résultats sont similaires à certaines études (Kuk & Ardern, 2009; Kramer et al., 2013) mais pas toutes (Calori et al., 2011; Durward et al., 2012; Hamer & Stamatakis, 2012). Même quand le tour de taille est utilisé comme marqueur d'adiposité, un risque élevé de mortalité est retrouvé chez les individus MHO

comparativement aux sujets non obèses métaboliquement sains (van der et al., 2014). Dans une étude réalisée sur une cohorte d'environ 43000 participants suivis pendant 14 ans, les auteurs rapportent un risque accru de mortalité globale et cardiovasculaire chez les sujets obèses à risque comparés aux sujets MHO, que l'obésité soit définie par l'IMC ou par le pourcentage de masse grasse (Ortega et al., 2013) Cette étude est la seule à avoir fait une comparaison entre individus obèses et ses conclusions ne rejoignent les nôtres que quand l'indice HOMA (Meigs et al., 2006) est utilisé pour identifier le phénotype MHO. En effet, dans notre étude, les individus MHO n'avaient pas un excès de risque de mortalité comparés aux sujets de poids normal métaboliquement sains quand l'indice HOMA (Meigs et al., 2006) était utilisé pour définir le statut métabolique. Ceci implique que pour quatre des cinq définitions utilisées, le risque de mortalité chez ces individus est plus élevé que chez les sujets de poids normal métaboliquement sains mais similaire à celui des obèses avec anomalies métaboliques. L'indice HOMA (Meigs et al., 2006) est une mesure de la fonction des cellules β pancréatiques alors que l'indice de Matsuda est une mesure composite de la sensibilité à l'insuline hépatique et musculaire. Nos résultats suggèrent que l'indice HOMA (Meigs et al., 2006) pourrait être particulièrement utile pour distinguer les sujets obèses qui ont un plus grand risque de mortalité.

Nous avons utilisé diverses définitions basées sur l'absence de résistance à l'insuline et sur l'absence de syndrome métabolique pour mieux comprendre le phénotype MHO. Les cinq définitions n'identifiaient pas les mêmes sous-groupes d'individus ; seuls 23 sujets (3,6%) parmi les obèses étaient classés métaboliquement sains par les 5 définitions. En considérant les résultats obtenus pour les individus obèses et en surpoids, nos résultats suggèrent que les définitions du statut métabolique basées sur des seuils établis comme le critère de l'ATP-III (2001) sont plus raisonnables car les seuils des composantes à partir desquels il y a un risque ont été validés à de multiples occasions. Toutefois, les définitions qui

sont fondées sur la répartition des risques (percentiles) comme les indices HOMA (Meigs et al., 2006) et de Matsuda (Stefan et al., 2008) aboutissent à des résultats moins cohérents entre les différentes études. Ceci principalement parce que la répartition des risques est susceptible de varier dans les différentes populations (obèses, en fonction de l'âge ou même dans la population générale) et l'utilisation du quartile supérieur comme seuil va évidemment souvent être différent d'une population à l'autre. Pour examiner les phénotypes de l'obésité, nous en avons construit six: les sujets de poids normal métaboliquement sain ou anormal, en surpoids métaboliquement sain ou anormal et les obèses métaboliquement sains ou « anormaux » comme l'ont fait certains précédemment (Kuk & Ardern, 2009; Ärnlov et al., 2010; Durward et al., 2012). Ceci contraste avec d'autres études qui n'ont construit que quatre phénotypes : non-obèses métaboliquement sain ou anormal et obèses métaboliquement sain ou anormal (Calori et al., 2011; Hamer & Stamatakis, 2012), faisant l'hypothèse d'un même risque entre individus de poids normal et ceux en surpoids. Nous avons préféré tester cette hypothèse et comme le montrent les résultats, il n'existe qu'une petite différence entre les individus de poids normal et en surpoids de sorte que pour la mortalité, les analyses auraient pu être basées sur quatre sous-groupes ; mais cette manière de faire rendrait moins aisée la comparaison entre études.

Pour les analyses comparant les individus au sein d'un même groupe d'IMC, avec la catégorie « métaboliquement sain » comme référence, nous avons constaté que les sujets de poids normal et en surpoids métaboliquement anormal avaient un risque accru de mortalité pour les définitions de l'ATP-III (2001), Wildman (Wildman et al., 2008) ou Karelis (Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008) mais pas pour les indices HOMA (Meigs et al., 2006) et de Matsuda (Stefan et al., 2008). De manière inattendue, chez les sujets obèses, le risque de mortalité ne différait pas en fonction du statut métabolique excepté pour l'indice HOMA (Meigs et al., 2006). Ces résultats peuvent être compris à la lumière des résultats montrant un profil

métabolique favorable pour une série de mesures lorsque l'indice HOMA (Meigs et al., 2006) a été utilisé pour identifier le phénotype obèse métaboliquement sain (Messier et al., 2010a). L'étude en question a comparé différentes méthodes (clamp hyperinsulinémique euglycémique, indices HOMA et de Matsuda, définitions de Wildman et de Karelis) pour identifier les individus obèses métaboliquement sains et ceux identifiés par l'indice HOMA. Ils avaient un IMC plus petit et des niveaux plus faibles de masse grasse centrale, de glycémie et d'insulinémie à jeun, suggérant que l'indice HOMA pourrait être une mesure plus efficace du statut métabolique chez les sujets obèses.

Les principales forces de cette étude sont la taille de l'échantillon d'analyse et le suivi de près 18 ans. Nous avons également été en mesure de reproduire les résultats pour la mortalité cardiovasculaire et non-cardiovasculaire. De plus à notre connaissance, notre étude était la première étude à évaluer le risque de mortalité globale, cardiovasculaire et non cardiovasculaire associé aux phénotypes IMC-statut métabolique en utilisant cinq définitions différentes du statut métabolique. Nous avons pris en compte entre autres variables, la situation professionnelle, le groupe ethnique, le statut marital, l'activité physique, la consommation d'alcool, de tabac et les comportements alimentaires ce qui nous a permis de réduire au minimum le risque de confusion. Le remplacement de la situation professionnelle par le niveau d'éducation dans les analyses n'a pas modifié les résultats.

La limite la plus importante de cette étude est que les participants de la cohorte Whitehall II sont essentiellement des fonctionnaires donc relativement en bonne santé ce qui pourrait sous-estimer les associations rapportées. Une autre limite est le manque de diversité ethnique dans l'échantillon d'analyse bien que les tests n'ont suggéré aucune hétérogénéité dans les associations en fonction de l'origine ethnique ce qui pourrait être dû à la taille limitée de l'échantillon des minorités ethniques. Nous n'avons pas pu évaluer le changement d'IMC

et de statut métabolique au cours du suivi, il est possible que certains participants qui étaient sains à l'inclusion développent par la suite des facteurs de risque.

En résumé, nos résultats suggèrent que le phénotype MHO existe même s'il y a de grandes variations dans les taux de prévalence en fonction des critères utilisés pour définir ce phénotype. Toutefois, ces individus semblent ne pas avoir un risque similaire de mortalité globale et cardiovasculaire comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains ; en réalité leur risque de mortalité était similaire à celui des obèses avec anomalies métaboliques. Ce risque était indépendant de la définition du statut métabolique excepté pour l'indice HOMA pour lequel les individus obèses métaboliquement sains n'avaient pas un excès de risque.

IV. Risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 associé au phénotype MHO

IV.1. Contexte et justification

L'association entre phénotype MHO et risque de maladies cardiovasculaires d'une part (St-Pierre et al., 2005; Meigs et al., 2006; Ogorodnikova et al., 2012; Thomsen & Nordestgaard, 2014a) et risque de diabète de type 2 d'autre part (Meigs et al., 2006; Arnlov et al., 2011; Aung et al., 2014; Soriguer et al., 2013) a fait l'objet de plusieurs études. Mais dans l'ensemble, les résultats sont contradictoires et les travaux de recherche actuels ont plusieurs limites. Premièrement, ces contradictions sont dues à la manière dont le statut métabolique est défini. Nous avons précédemment utilisé cinq définitions différentes du statut métabolique et montré que les individus MHO avaient un risque similaire de mortalité que leurs homologues avec anomalies métaboliques pour quatre définitions sur cinq y compris la définition très largement utilisée NCEP-ATP-III (2001) mais un meilleur pronostic avec l'indice HOMA (Hinnouho et al., 2013). Deuxièmement, il est important de tenir compte des éventuelles modifications d'effet comme une fonction de la durée de suivi car il a été démontré que le risque de mortalité augmentait de 6% tous les 2 ans d'ancienneté de l'obésité (Abdullah et al., 2011b). Ainsi, des périodes de suivi plus longues pourraient aider à mieux évaluer les risques associés à l'obésité indépendamment du statut métabolique. Troisièmement, il est possible que l'événement de santé examiné spécifiquement contribue à ces incohérences. Le DT2 étant

étroitement lié aux paramètres utilisés pour définir le statut métabolique, il est probable que le phénotype MHO comporte moins de risque de survenue de diabète de type 2 que de maladies cardiovasculaires.

Dans cette étude, nous avons examiné l'association de ce phénotype défini selon les critères du NCEP-ATP-III avec la survenue de cas incidents de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 pendant une période de suivi de 17 ans.

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Population d'étude

Comme pour le 1^{er} objectif, le 2^e objectif de cette thèse se base sur les données de la cohorte Whitehall II.

IV.2.2. Mesures

Les mesures utilisées pour cet objectif sont les mêmes que pour le premier objectif. Nous ne développerons donc que ce qui a été ajouté dans cette deuxième étude. En plus des données d'IMC, du statut métabolique et des covariables mesurées en 1991-93, des mesures répétées de ces données en 1997-99 et 2002-04 ont été utilisées comme variables dépendant du temps dans les analyses de sensibilité afin de déterminer si des changements de ces facteurs au cours du suivi ont influencé les résultats.

IV.2.2.1. Définition du phénotype MHO

Dans cette étude, seule la définition du NCEP-ATP-III (2001), la plus largement utilisée a été considérée pour identifier les individus du phénotype MHO. Les participants sont considérés métaboliquement sains par cette définition s'ils avaient moins de deux des

anomalies suivantes : un taux de triglycérides élevé ($\geq 1,7$ mmol/L) ou hypolipémiants, une pression artérielle systolique élevée (≥ 130 mmHg) ou diastolique élevée (≥ 85 mmHg) ou antihypertenseurs, une glycémie à jeun élevée ($\geq 5,6$ mmol/L) ou antidiabétiques (oraux ou insuline) et un taux de HDL-cholestérol bas ($< 1,04$ mmol/L chez les hommes et $< 1,29$ mmol/L chez les femmes. Le critère du tour de taille n'a pas été utilisé en raison de la colinéarité avec l'IMC

IV.2.2.2. Covariables

En plus des covariables décrites précédemment à savoir l'âge, le sexe, l'ethnie, le statut marital, la situation professionnelle, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et la consommation de fruits et légumes, les analyses dans cette étude ont été ajustées sur les médicaments administrés tout le long du suivi et qui n'entraient pas dans la définition du statut métabolique (dérivés nitrés et antiagrégants plaquettaires) et les actes chirurgicaux réalisés. Les données manquantes sur les covariables à l'un des examens de suivi (moins de 5%) ont été remplacées par des données de la phase immédiatement avant ou après.

IV.2.2.3. Suivi de la morbidité

L'incidence des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2 a été évaluée au cours du suivi de 1991-1993 à 2009 soit un suivi médian de 17,5 ans.

Les maladies cardiovasculaires: les événements cardiovasculaires comprenaient les coronaropathies fatales (CIM-9: 410-414 ou CIM-10: I20-I25), les premiers épisodes d'infarctus du myocarde (IDM) non fatals, d'angine de poitrine définitive, et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Les coronaropathies fatales ont été évaluées en signalant les participants au National Health Service Central Registry (base de données nationale britannique pour les décès) qui

fournit des informations sur la date et la cause de décès. Les IDM non mortels ont été déterminés à l'aide des données provenant des questionnaires et validés par l'étude des électrocardiogrammes (ECG), le dosage des enzymes cardiaques et la lecture des dossiers médicaux suivant les critères MONICA (Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) (Tunstall-Pedoe et al., 1994).

L'angine de poitrine a été évaluée sur la base des symptômes rapportés par les participants (Rose et al., 1977) avec vérification dans les rapports médicaux de l'utilisation de dérivés nitrés ou d'anomalies sur l'ECG de repos ou d'effort ou de la coronarographie. Les cas d'angine de poitrine uniquement auto-déclarés ont été exclus.

Les AVC incluaient le premier épisode d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'hémorragie intracérébrale, d'infarctus cérébral, les AVC non spécifiés (CIM-10 : I60-I64) et les AVC transitoires (CIM-10 : G45). Les cas ont été confirmés par les médecins généralistes des participants ou à partir des informations extraites des dossiers médicaux par les infirmières de l'étude ou sur les données obtenues à partir des bases de données du National Health Service Hospital Episode Statistics (NHS-ES) après chaînage au numéro d'identification unique des participants. Les cas auto-déclarés sans vérification clinique ont été exclus.

Le diabète de type 2: en 1991-1993, après une prise initiale de sang, un test de tolérance au glucose par voie orale (75g de glucose anhydre) a été réalisé après un jeûne d'une nuit ou dans l'après-midi au plus tard après un petit déjeuner sans matières grasses pris avant 8h. Un second échantillon de sang a été prélevé 2h plus tard. Des évaluations cliniques ultérieures du diabète de type 2 ont eu lieu en 1997-1999, 2002-2004 et 2007-2009.

Le diagnostic de diabète se faisait sur une glycémie d'au moins 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) 2h après le test de tolérance au glucose ou sur une glycémie à jeun de 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) si la valeur de glycémie 2h après le test de tolérance au glucose était manquante ou sur la prise d'antidiabétiques. La date de diagnostic du diabète a été calculée selon la méthode

d'intervalle c'est à dire le milieu entre la première visite avec diagnostic de diabète et la dernière visite sans diabète (Tabak et al., 2009).

IV.2.2.4. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participants en 1991-1993 sont présentées par catégories de statut métabolique et d'IMC sous forme de moyenne (écart-type) ou de pourcentage le cas échéant. Les différences entre groupes ont été testées par analyse de variance pour les variables continues et par le test de χ^2 pour les variables dichotomiques.

Les participants ont été suivis jusqu'au premier événement qui se produit : mort, cas incident de maladie ou fin du suivi. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour examiner si l'IMC et le statut métabolique influencent l'attrition dans l'échantillon d'analyse au cours du suivi. Des modèles de régression de Cox à risque proportionnel avec l'âge comme échelle de temps ont été utilisés pour examiner l'association entre les catégories d'IMC, les composantes de l'ATP-III, le statut métabolique défini par l'ATP-III, les six phénotypes IMC-statut métabolique décrits précédemment et les événements incidents de maladies cardiovasculaires et dans une analyse séparée de diabète de type 2. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été confirmée en examinant le terme d'interaction entre les six phénotypes et le logarithme du temps de suivi ($p=0,10$ pour les événements cardiovasculaires et $p=0,39$ pour le diabète de type 2). Les termes d'interaction entre l'ethnicité ($p>0,60$), le sexe ($p>0,36$) et les six phénotypes n'ont révélé aucune différence, ce qui nous a permis de combiner les groupes ethniques, les hommes et les femmes dans les analyses.

Dans une première série d'analyses, le phénotype poids normal métaboliquement sain a été utilisé comme catégorie de référence. Des courbes de survie de Kaplan Meier avec l'âge en échelle de temps ont été représentées pour permettre une inspection visuelle des tendances. Le rapport de risque (HR) et les intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) ont été ajustés

séquentiellement sur le sexe, la situation socio-économique, l'origine ethnique et le statut marital puis en plus sur le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique, la consommation de fruits et légumes et la prise de médicaments et de procédures opératoires.

Dans une seconde série d'analyses, nous avons stratifié par catégorie d'IMC afin de comparer le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 en fonction du statut métabolique dans chaque strate de l'IMC. Le statut métabolique sain dans chaque catégorie d'IMC était la référence dans ces analyses. Les taux pour 1000 personnes-années ont également été calculés.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été entreprises pour évaluer la robustesse de nos résultats. Premièrement, nous avons exclu l'angine de poitrine des maladies cardiovasculaires pour examiner si l'association entre le phénotype MHO et les événements cardiovasculaires était similaire quand les maladies cardiovasculaires étaient définies avec des critères cardiovasculaires majeurs comme l'IDM, les AVC et les décès de causes cardiovasculaires. Deuxièmement, nous avons répété certaines analyses en séparant les maladies coronariennes des AVC pour nous assurer que les résultats étaient similaires pour ces deux événements. Troisièmement, nous avons répété les analyses en traitant toutes les variables (les six phénotypes et toutes les covariables) comme des variables dépendant du temps pour évaluer l'impact des changements de ces variables au cours du suivi sur les associations avec les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. Des 7122 participants avec des données en 1991-93, 5447 avaient des données complètes à toutes les vagues suivantes de collecte de données avant d'être censurés à la date d'événement ou à la date de fin de suivi en 2009. Les 1675 participants restants ont été censurés à la dernière date à laquelle ils avaient des données complètes. Quatrièmement, afin d'examiner si les changements de statut métabolique affectent le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2, nous avons créé deux fenêtres de temps : une entre les évaluations cliniques de 1991-93 et 1997-99

pour les changements dans l'exposition, l'autre entre 1997-99 et 2007-09 pour la détermination de l'événement d'intérêt. Cette analyse a été restreinte aux individus en surpoids ou obèses avec anomalies métaboliques en 1991-93 dans le but de comparer le risque de MCV et de DT2 entre ceux qui étaient demeurés métaboliquement anormaux et ceux qui étaient devenus métaboliquement sains entre 1991-93 et 1997-99. Nous avons également vérifié si une perte de poids dans ce groupe affectait le risque de MCV et de DT2 en comparant le risque de MCV et de DT2 entre ceux qui sont demeurés en surpoids ou obèses et ceux qui sont revenus à un poids normal. Les analyses ont été effectuées en utilisant STATA 11 (StataCorp. College Station, TX, USA).

IV.3. Résultats

Sur les 8815 participants ayant pris part à l'examen de 1991-93, 1693 ont été exclus pour l'une ou plusieurs des raisons suivantes : à l'inclusion : IMC < 18,5 kg/m² (n=80), données manquantes sur l'exposition (n=995), cas prévalents de MCV (n=296) ou de DT2 (n=262) ; 588 participants supplémentaires ont été exclus en raison de données manquantes sur le DT2 et les MCV au cours du suivi. L'échantillon final était composé de 7122 participants. Comparés aux participants exclus, les participants inclus dans les analyses étaient plus jeunes (49,3 ans vs 51,6 ans), plus des hommes (69,7% vs 64,4%), en couple (76,8% vs 73,0%), actifs physiquement (44,7% vs 41,1%) avec une situation professionnelle plus élevée (39,5% vs 30,6%), tous les p < 0,01.

Les participants en surpoids (OR=1,19 ; IC à 95% : 1,03-1,37) et obèses (1,29 : 1,03-1,62), avaient un odds-ratio de non-participation à la fin de la période de suivi plus élevé comparativement aux sujets de poids normal. Ceci n'était pas le cas pour le statut métabolique anormal (1,11: 0,96-1,28). Crucialement, le terme d'interaction entre l'IMC et le statut

métabolique ($p=0,65$) suggère que la non-participation ne différait pas significativement entre les six phénotypes IMC-statut métabolique.

Le Tableau 16 montre les caractéristiques à l'inclusion des participants inclus dans l'analyse selon le statut métabolique et les catégories d'IMC. Parmi ces participants, 70,4% ($n=5015$) étaient métaboliquement sains et 9,2 % ($n=657$) étaient obèses. Le phénotype MHO représentait 3,9% ($n=279$) de l'échantillon total et 42,5% de la population de sujets obèses. C'était plus souvent des femmes avec de meilleurs comportements de santé en ce qui concerne les consommations de tabac, d'alcool et de fruits et légumes comparativement aux sujets obèses avec anomalies métaboliques. Le tour de taille, les triglycérides, le LDL-cholestérol, la CRP, la glycémie à jeun et la pression artérielle étaient plus élevés chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques tandis que le HDL-cholestérol était plus élevé chez les individus MHO. Durant un suivi médian de 17,5 années, 828 cas incidents de MCV (4,5% chez les sujets MHO et 8,0% chez les obèses à risque) et 798 cas incidents de DT2 (6,0% chez les sujets MHO et 16% chez les obèses à risque) ont été dénombrés; 58,2% de cas de MCV et 42,1% cas de DT2 survenant dans les 10 premières années de suivi.

Le Tableau 17 présente les associations des catégories de l'IMC, des composantes de l'ATP-III et du statut métabolique avec les MCV et le DT2. Comparés aux sujets de poids normal, les individus en surpoids ($HR=1,36$; IC à 95% : 1,17-1,57) et ceux obèses ($HR=1,89$; IC à 95% : 1,51-2,37) avaient un risque accru de survenue de MCV ; il en était de même pour le DT2 mais avec des associations plus fortes. Toutes les composantes de l'ATP-III étaient associées à la survenue de MCV et de DT2, la pression artérielle élevée étant le plus fortement associée aux MCV et la glycémie élevée plus fortement liée au DT2. Comparativement aux individus métaboliquement sains (indépendamment de l'IMC), les sujets avec anomalies métaboliques avaient un risque accru de MCV ($HR=1,97$; IC à 95% : 1,72-2,27) et de DT2 ($HR=3,22$; IC à 95% : 2,79-3,73).

Les Figures 10 et 11 montrent les courbes de Kaplan Meier pour la survie cumulée respectivement sans événements cardiovasculaires et sans diabète de type 2 en fonction des 6 différents phénotypes. Ces courbes de survie diffèrent de façon significative les unes des autres (test du log-rank, $p < 0,001$)

Le Tableau 18 présente les rapports de risque (HR) et les intervalles de confiance (IC) de l'association entre les 6 phénotypes et la survenue de MCV et de DT2 et la Figure 12 résume ses résultats. Par rapport aux sujets de poids normal métaboliquement sain, les cinq autres phénotypes avaient un risque accru de survenue de MCV et de DT2, les associations étant constamment plus fortes pour le DT2.

Le Tableau 19 présente le risque de MCV et de DT2 associé au statut métabolique dans des analyses stratifiées par catégorie d'IMC ; le groupe métaboliquement sain étant la référence dans chaque strate d'IMC. Chez les participants de poids normal ou en surpoids, ceux qui ont un statut métabolique anormal avaient un risque élevé de survenue de MCV et de DT2. Chez les individus obèses cependant, le statut métabolique anormal était associé à un risque accru de DT2 (HR=1,99 ; IC à 95% : 1,39-2,84) mais pas de MCV (HR=1,26 ; IC à 95% : 0,83-1,92).

Les Tableaux 20 et 21 indiquent que lorsqu'on retire l'angine de poitrine des événements cardiovasculaires, les résultats restent similaires à ceux rapportés dans l'analyse principale. Les résultats des analyses avec les maladies coronariennes et les AVC analysés séparément étaient uniformes entre ces 2 différents événements et similaires à ceux des maladies cardiovasculaires prises comme un événement composite (Tableau 22). Les analyses dans lesquelles l'IMC, le statut métabolique et toutes les autres covariables ont été traités comme variables dépendant du temps (Tableaux 23, 24 et 25) ont donné des résultats similaires à ceux rapportés respectivement dans les Tableaux 17, 18 et 19. La dernière analyse sur un sous-ensemble de sujets en surpoids ou obèses métaboliquement anormaux en 1991-93

a comparé ceux qui sont restés métaboliquement anormaux jusqu'en 1997-99 (n=89, taux=15,34 pour 1000 personnes-années pour les MCV et n=128, taux=23,82 pour 1000 personnes-années pour le DT2) à ceux qui sont devenus métaboliquement sains durant cette période (n=45, taux=13,16 pour 1000 personnes-années pour les MCV et n=32, taux=9,62 pour 1000 personnes-années pour le DT2). Ces résultats suggèrent que devenir métaboliquement sain quand on est en surpoids ou obèses avec anomalies métaboliques n'entraîne pas une réduction significative du risque de MCV (HR=0,89 ; IC à 95% : 0,62-1,28) mais est associé à un risque moindre de DT2 (HR=0,39 ; IC à 95% : 0,26-0,58). Sur les 574 sujets en surpoids ou obèses avec anomalies métaboliques en 1991-93, seuls 13 participants ont perdu du poids pour devenir de poids normal en 1997-99. Aucune autre analyse ne pourrait être entreprise car il n'y avait que 3 cas de MCV et 1 cas de DT2 dans ce groupe de 13 individus.

Tableau 16 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants en 1991-1993 en fonction du statut métabolique et de l'IMC

	Sans anomalie métabolique (N=5015)			Avec anomalies métaboliques (N=2107)		
	Poids normal	Surpoids	Obèse	Poids normal	Surpoids	obèse
N (%)	3100 (43,5)	1636 (23,0)	279 (3,9)	649 (9,1)	1080 (15,2)	378 (5,3)
Age en années (ET)	48,6 (6,0)	49,4 (5,9)	49,7 (5,9)	50,1 (6,0)	50,5 (6,0)	49,9 (5,8)
Hommes, %	67,1	66,4	34,8	86,3	84,1	62,4
Blancs, %	93,1	90,2	82,4	89,7	91,7	91,0
Couple, %	75,2	78,2	67,7	79,8	80,4	74,6
Cadres	42,5	35,6	25,2	45,4	39,5	33,2
Non-fumeurs, %	53,8	50,4	49,6	49,2	46,1	40,3
Non buveurs, %	17,8	17,4	31,5	20,0	15,8	24,1
Physiquement actifs, %	45,7	43,6	34,1	48,2	45,1	41,0
Consommation fruits et légumes ≥1/jour	64,7	60,4	65,2	59,8	56,3	54,4
Tour de taille en cm (ET)	76,5 (8,4)	86,6 (8,7)	95,0 (10,8)	82,4 (6,9)	91,4 (7,1)	102,7 (9,4)
Pression systolique en mmHg (ET)	115,6 (12,0)	118,6 (11,3)	121,8 (13,4)	127,7 (14,4)	128,4 (12,8)	130,8 (12,3)
Pression diastolique en mmHg (ET)	75,9 (8,4)	78,9 (8,1)	81,0 (9,1)	83,9 (8,9)	85,9 (8,5)	87,2 (8,6)
Triglycérides en mmol/L (ET)	1,0 (0,4)	1,2 (0,5)	1,2 (0,5)	2,1 (1,4)	2,3 (1,4)	2,4 (1,6)
HDL-cholestérol en mmol/L (ET)	1,6 (0,4)	1,5 (0,3)	1,5 (0,3)	1,2 (0,4)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)
LDL-cholestérol en mmol/L (ET)	4,2 (0,9)	4,5 (1,0)	4,3 (1,1)	4,6 (1,0)	4,7 (1,1)	4,6 (1,0)
Glycémie à jeun en mmol/L (ET)	5,1 (0,4)	5,1 (0,4)	5,0 (0,4)	5,5 (0,5)	5,5 (0,5)	5,5 (0,5)
CRP* en mg/L (IQR)	0,6 (0,3-1,1)	1,0 (0,5-1,9)	1,9 (0,9-4,1)	0,9 (0,5-1,9)	1,2 (0,7-2,5)	2,4 (1,3-4,8)

*médiane et intervalle interquartile

Tableau 17 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des composantes de l'ATP-III et du statut métabolique (1991-93) avec les MCV et le diabète de type 2 (2007-09)

	MCV HR (95% IC) (N=828)	Diabète de type 2 HR (95% IC) (N=798)
IMC		
Normal	1,0 (ref)	1,0
Surpoids	1,36 (1,17-1,57)	1,75 (1,49-2,05)
Obèse	1,89 (1,51-2,37)	3,90 (3,19-4,76)
Composantes de l'ATP-III		
Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement	1,74 (1,51-2,00)	1,60 (1,39-1,85)
Triglycerides $\geq 1,7$ mmol/L ou traitement	1,66 (1,44-1,91)	2,51 (2,17-2,90)
HDL cholesterol $< 1,03$ ($< 1,29$) mmol/L (femmes)	1,68 (1,44-1,97)	2,15 (1,84-2,51)
Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L ou traitement	1,25 (1,06-1,47)	2,64 (2,27-3,06)
Statut métabolique (ATP-III)		
Sain	1,0	1,0
Anormal	1,97 (1,72-2,27)	3,22 (2,79-3,73)

HR : Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes, prise de médicaments.

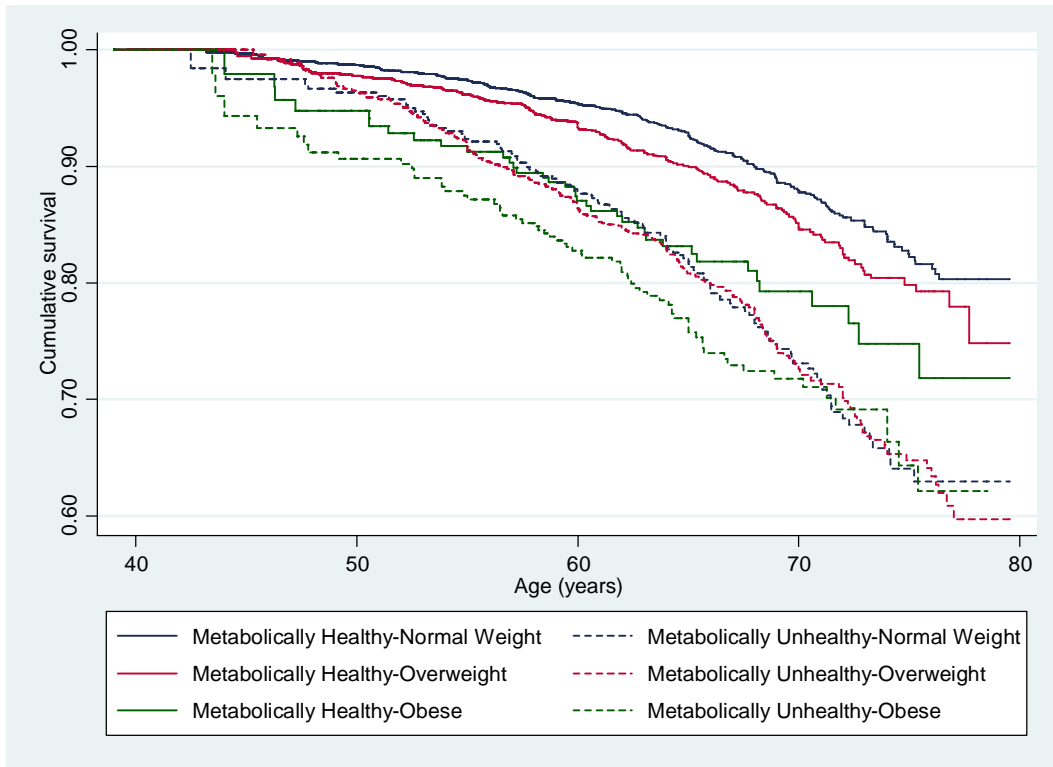


Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier montrant l'association entre les phénotypes IMC-statut métabolique et les événements cardiovasculaires

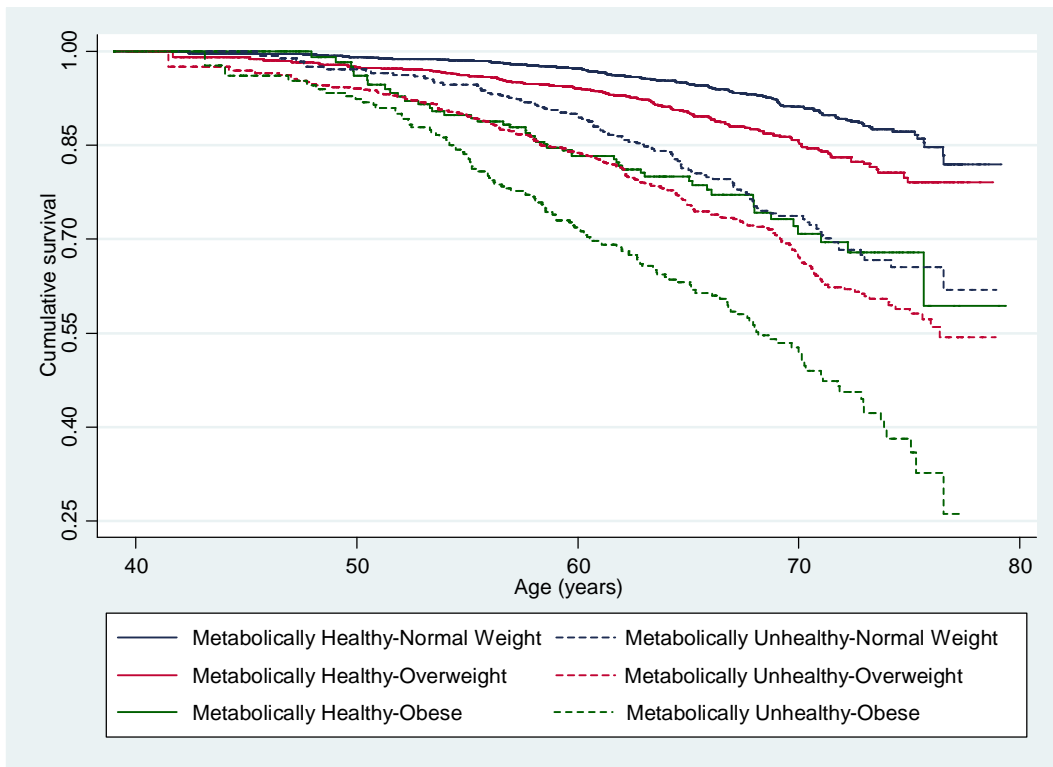


Figure 11 : Courbes de survie de Kaplan-Meier montrant l'association entre les phénotypes IMC-statut métabolique et le diabète de type 2

Tableau 18 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec les événements cardiovasculaires et le diabète de type 2

	Evénements/N	Taux*	Modèle 1 HR (95% IC)	Modèle 2 HR (95% IC)
Maladies cardiovasculaires				
Poids normal métaboliquement sain	239/3100	4,81	1,0 (ref)	1,0
Surpoids métaboliquement sain	164/1636	6,38	1,24 (1,01-1,51)	1,24 (1,01-1,51)
Obèse métaboliquement sain	37/279	8,93	1,99 (1,40-2,83)	1,95 (1,37-2,77)
Poids normal métaboliquement anormal	116/649	12,20	2,14 (1,71-2,68)	2,08 (1,66-2,60)
Surpoids métaboliquement anormal	206/1080	13,00	2,25 (1,86-2,72)	2,23 (1,84-2,70)
Obèse métaboliquement anormal	66/378	11,95	2,49 (1,89-3,27)	2,44 (1,85-3,21)
Diabète de type 2				
Poids normal métaboliquement sain	154/3100	3,37	1,0 (ref)	1,0
Surpoids métaboliquement sain	136/1636	5,75	1,57 (1,24-1,98)	1,56 (1,24-1,97)
Obèse métaboliquement sain	48/279	12,96	3,21 (2,29-4,49)	3,22 (2,30-4,51)
Poids normal métaboliquement anormal	110/649	12,46	3,24 (2,52-4,15)	3,20 (2,49-4,10)
Surpoids métaboliquement anormal	222/1080	15,29	3,96 (3,21-4,89)	3,90 (3,16-4,82)
Obèse métaboliquement anormal	128/378	26,58	7,12 (5,60-9,06)	6,92 (5,43-8,81)

*Pour 1000 personnes années.

HR : Hazard Ratio; IC : Intervalle de confiance,

Modèle 1 : analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital

Modèle 2 := Modèle 1+ l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

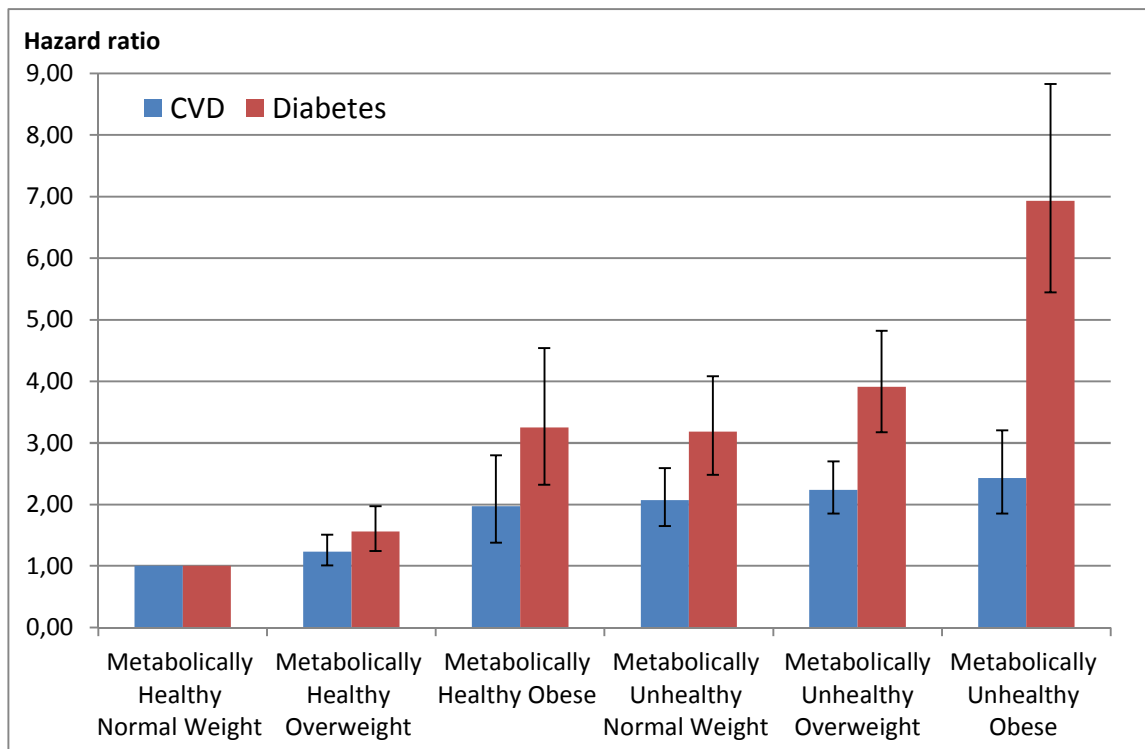


Figure 12 : Association (Hazard ratio) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les MCV et le diabète de type 2 à la fin du suivi (2007/09)

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

Tableau 19 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique avec les MCV et le DT2 par catégorie de l'IMC

	Evénements/N	Taux*	MCV HR (95% IC)	Evénements/N	Taux*	DT2 HR (95% IC)
Poids normal (IMC: 18,5-24,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	239/3100	4,81	1,0 (ref)	154/3100	3,37	1,0
Métaboliquement anormal	116/649	12,20	2,04 (1,62-2,56)	110/649	12,46	3,12 (2,42-4,02)
Surpoids (IMC: 25-29,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	164/1636	6,38	1,0	136/1636	5,75	1,0
Métaboliquement anormal	206/1080	13,00	1,81 (1,47-2,24)	222/1080	15,29	2,58 (2,07-3,22)
Obèse (IMC ≥30 kg/m²)						
Métaboliquement sain	37/279	8,93	1,0	48/279	12,96	1,0
Métaboliquement anormal	66/378	11,95	1,26 (0,83-1,92)	128/378	26,58	1,99 (1,39-2,84)

*Pour 1000 personnes années.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

Tableau 20 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) au cours du suivi (2007/09)

	Evénements/N	Taux*	Modèle 1 HR (95% IC)	Modèle 2 HR (95% IC)
Poids normal métaboliquement sain	115/3100	2,15	1,0 (ref)	1,0 (ref)
Surpoids métaboliquement sain	75/1636	2,68	1,06 (0,80-1,40)	1,06 (0,80-1,40)
Obèse métaboliquement sain	22/279	4,72	2,12 (1,35-3,33)	2,09 (1,33-3,28)
Poids normal métaboliquement anormal	62/649	5,76	2,15 (1,61-2,88)	2,07 (1,55-2,78)
Surpoids métaboliquement anormal	119/1080	6,67	2,32 (1,82-2,97)	2,29 (1,79-2,93)
Obèse métaboliquement anormal	39/378	6,35	2,71 (1,93-3,80)	2,55 (1,81-3,60))

*Pour 1000 personnes années.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Modèle 1 : analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital

Modèle 2 := Modèle 1+ l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

Tableau 21 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les événements cardiovasculaires majeurs (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC) au cours du suivi (2007/09) par catégorie d'IMC

	Evénements/N	Taux*	HR (95% IC)
Poids normal (IMC: 18,5-24,9 kg/m²)			
Métaboliquement sain	115/3100	2,15	1,0 (ref)
Métaboliquement anormal	62/649	5,76	2,05 (1,52-2,77)
Surpoids (IMC: 25-29,9 kg/m²)			
Métaboliquement sain	75/1636	2,68	1,0
Métaboliquement anormal	119/1080	6,67	2,11 (1,59-2,81)
Obèse (IMC ≥30 kg/m²)			
Métaboliquement sain	22/279	4,72	1,0
Métaboliquement anormal	39/378	6,35	1,23 (0,72-2,08)

*Pour 1000 personnes années.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

Tableau 22 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (1991/93) avec les maladies coronariennes et les AVC analysées séparément par catégorie d'IMC

	CHD			Stroke		
	Events/N	Rate*	HR (95% CI)	Events/N	Rate*	HR (95% CI)
Poids normal (IMC: 18,5-24,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	211/3100	4,24	1,0	42/3100	0,82	1,0
Métaboliquement anormal	107/649	11,17	2,05 (1,61-2,61)	16/649	1,55	1,62 (0,89-2,93)
Surpoids (IMC: 25-29,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	156/1636	6,06	1,0	13/1636	0,48	1,0
Métaboliquement anormal	188/1080	11,79	1,74 (1,40-2,16)	30/1080	1,74	2,77 (1,41-5,44)
Obèse (IMC ≥30 kg/m²)						
Métaboliquement sain	32/279	7,77	1,0	6/279	1,35	1,0
Métaboliquement anormal	65/378	11,72	1,40 (0,90-2,17)	11/378	1,83	1,27 (0,44-3,65)

*Pour 1000 personnes années,

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments.

Tableau 23 : Association (HR et IC à 95%) de l'IMC, des composantes de l'ATP-III et du statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les MCV et le diabète de type 2

	MCV HR (95% IC) (N=828)	Diabète de type 2 HR (95% IC) (N=798)
IMC		
Normal	1,0 (ref)	1,0
Surpoids	1,22 (1,04-1,43)	2,03 (1,67-2,46)
Obèse	1,61 (1,30-2,00)	3,83 (3,07-4,78)
Composantes de l'ATP-III		
Pression artérielle $\geq 130/85$ mmHg ou traitement	1,77 (1,52-2,07)	1,63 (1,37-1,95)
Triglycérides $\geq 1,7$ mmol/L ou traitement	1,61 (1,38-1,89)	1,74 (1,47-2,05)
HDL cholestérol $< 1,03$ ($< 1,29$) mmol/L (femmes)	1,65 (1,37-2,00)	1,59 (1,31-1,93)
Glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L ou traitement	1,18 (0,99-1,40)	2,33 (1,96-2,77)
Statut métabolique (ATP-III)		
Sain	1,0	1,0
Anormal	1,73 (1,48-2,01)	2,53 (2,12-3,03)

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes, prise de médicaments

Tableau 24 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les événements cardiovasculaires et le diabète de type 2

	Evénements/N	Taux*	Modèle 1 HR (95% IC)	Modèle 2 HR (95% IC)
Maladies cardiovasculaires				
Poids normal métaboliquement sain	239/3100	4,81	1,0 (ref)	1,0
Surpoids métaboliquement sain	164/1636	6,38	1,16 (0,93-1,45)	1,16 (0,93-1,45)
Obèse métaboliquement sain	37/279	8,93	1,60 (1,13-2,26)	1,60 (1,13-2,26)
Poids normal métaboliquement anormal	116/649	12,20	2,03 (1,56-2,64)	1,94 (1,49-2,53)
Surpoids métaboliquement anormal	206/1080	13,00	1,86 (1,49-2,31)	1,83 (1,47-2,28)
Obèse métaboliquement anormal	66/378	11,95	2,11 (1,60-2,78)	2,06 (1,56-2,72)
Diabète de type 2				
Poids normal métaboliquement sain	154/3100	3,37	1,0 (ref)	1,0
Surpoids métaboliquement sain	136/1636	5,75	1,78 (1,31-2,42)	1,80 (1,33-2,45)
Obèse métaboliquement sain	48/279	12,96	3,65 (2,45-5,44)	3,53 (2,35-5,30)
Poids normal métaboliquement anormal	110/649	12,46	2,30 (1,65-3,21)	2,20 (1,57-3,08)
Surpoids métaboliquement anormal	222/1080	15,29	3,69 (2,82-4,84)	3,65 (2,79-4,79)
Obèse métaboliquement anormal	128/378	26,58	5,83 (4,35-7,81)	6,02 (4,49-8,07)

*Pour 1000 personnes années.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance,

Modèle 1 : analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital

Modèle 2 := Modèle 1+ l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments

Tableau 25 : Association (HR et IC à 95%) des phénotypes IMC-statut métabolique (covariables dépendant du temps) avec les MCV et le DT2 par catégorie de l'IMC

	Evénements/N	Taux*	MCV HR (95% IC)	Evénements/N	Taux*	DT2 HR (95% IC)
Poids normal (IMC: 18,5-24,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	239/3100	4,81	1,0 (ref)	154/3100	3,37	1,0
Métaboliquement anormal	116/649	12,20	1,90 (1,46-2,49)	110/649	12,46	2,54 (1,80-3,59)
Surpoids (IMC: 25-29,9 kg/m²)						
Métaboliquement sain	164/1636	6,38	1,0	136/1636	5,75	1,0
Métaboliquement anormal	206/1080	13,00	1,60 (1,27-2,00)	222/1080	15,29	2,31 (1,78-2,99)
Obèse (IMC ≥30 kg/m²)						
Métaboliquement sain	37/279	8,93	1,0	48/279	12,96	1,0
Métaboliquement anormal	66/378	11,95	1,33 (0,90-1,98)	128/378	26,58	2,22 (1,50-3,27)

*Pour 1000 personnes-années.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalle de confiance.

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, la catégorie professionnelle, l'ethnie, le statut marital l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de fruits et légumes et prise de médicaments.

IV.4. Discussion

Dans cette étude prospective de plus de 7000 adultes, 9,2% de la population était obèse et près de la moitié d'entre eux étaient métaboliquement sains selon les critères ATP-III. Les principaux résultats sont que les individus MHO avaient un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2, par rapport aux individus métaboliquement sains de poids normal. Cependant, comparativement à leurs homologues métaboliquement anormaux, les sujets obèses métaboliquement sains avaient un risque similaire de maladies cardiovasculaires alors que leur risque de diabète de type 2 était beaucoup plus faible. Nos résultats étaient identiques si l'angine de poitrine était exclue des événements cardiovasculaires et lorsque les phénotypes IMC-statut métabolique étaient traités comme des variables dépendant du temps. Nous avons trouvé des tendances d'association similaires quand les AVC et les coronaropathies ont été analysés séparément plutôt qu'ensemble, bien que les facteurs de risque de ces pathologies ne soient pas exactement les mêmes.

Le résultat montrant que les individus MHO avaient un risque accru de maladies cardiovasculaires comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains est conforme au résultat de certaines publications (Ogorodnikova et al., 2012; Thomsen & Nordestgaard, 2014b) mais pas toutes (Meigs et al., 2006; Appleton et al., 2013). Tout comme notre étude, les premières études citées avaient un grand nombre d'événements et une longue période de suivi (moyenne de plus de 10 ans) tandis que les dernières études avaient relativement peu d'événements et un suivi plus court dans les analyses (moyenne de moins de 10 ans). L'incohérence de ces résultats peut être attribué au fait qu'il faudrait un suivi d'au moins 10 à 15 ans avant que l'effet du statut métabolique ne devienne apparent (Sundstrom et al., 2006). Cependant une vaste étude récente (n=71527) a rapporté un risque accru d'infarctus du myocarde et de cardiopathies ischémiques chez les individus MHO comparés

aux sujets de poids normal sans syndrome métabolique même avec un suivi médian de 3,6 ans (Thomsen & Nordestgaard, 2014b).

Nos résultats montrent que le pronostic des individus MHO est spécifique à l'événement de santé mesuré. Nous avons considéré deux maladies chroniques, les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2 en vue d'examiner cette question. Il n'y a aucune ambiguïté dans les résultats obtenus pour les maladies cardiovasculaires : comparativement aux individus de poids normal métaboliquement sains, les sujets MHO ont un risque accru de maladies cardiovasculaires et ce risque n'est pas différent de celui des sujets obèses avec anomalies métaboliques. Ceci suggère que l'obésité l'emporte sur l'impact du statut métabolique pour le risque de maladies cardiovasculaires. Notre résultat est tout à fait compatible avec les résultats d'une étude publiée récemment qui a conclu que le syndrome métabolique n'est pas plus utile que l'IMC dans l'identification des sujets à risque de maladies cardiovasculaires (Thomsen & Nordestgaard, 2014b). Cependant, le constat est différent pour le diabète de type 2 pour lequel les sujets MHO, bien qu'ayant un plus grand risque que leurs homologues de poids normal tel que rapporté précédemment (Meigs et al., 2006; Appleton et al., 2013), avaient un risque significativement plus faible comparés aux individus obèses avec anomalies métaboliques. Ainsi, pour le diabète pour lequel le statut métabolique est un facteur prédictif important, le risque chez les individus MHO est plus faible que chez leurs homologues avec anomalies métaboliques.

De multiples définitions du statut métabolique ont été utilisées pour définir le phénotype MHO (Primeau et al., 2011). Nous avons montré précédemment que la prévalence du phénotype MHO varie en fonction de la définition du statut métabolique utilisée (Hinnouho et al., 2013), ce qui contribue en partie aux incohérences constatées dans l'association de ce phénotype avec les événements de santé. Nous avons utilisé la définition du syndrome métabolique selon l'ATP-III (2001) qui est basée sur des seuils établis et ne

dépend pas de la distribution de risque dans la population d'étude pour définir le statut métabolique comme dans certaines études (Meigs et al., 2006; Stefan et al., 2008).

Cette étude présente presque les mêmes forces et faiblesses que la première étude. Mais en outre, nous avons pu montrer la cohérence de nos résultats en analysant les AVC et les maladies coronariennes séparément. Nous avons également été en mesure de montrer la cohérence de nos résultats en prenant en compte les changements d'IMC, de statut métabolique et de toutes les autres variables au cours du temps (y compris les traitements et les actes chirurgicaux) dans les analyses. Cependant, nous reconnaissons qu'il n'est pas possible de totalement contrôler les changements de traitement au fil du temps par un simple ajustement sur cette variable. Aussi, nous n'avons examiné que le DT2 et les maladies cardiovasculaires dans la présente étude et il est possible que les associations avec d'autres événements de santé comme le cancer ou la dépression suivent des tendances différentes.

En résumé, nos résultats suggèrent que le phénotype MHO ne doit pas être considéré comme une condition clinique bénigne car le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 qui leur est associé est plus élevé que celui des sujets de poids normal métaboliquement sains et ce risque similaire à celui des sujets obèses avec anomalies métaboliques pour les maladies cardiovasculaires.

V. Risque de dépression associé au phénotype MHO

V.1. Contexte et justification

L'obésité et la dépression représentent deux problèmes majeurs de santé publique à travers le monde (Mathers & Loncar, 2006) conférant chacune un risque accru de diabète de type 2 (Mezuk, Eaton, Albrecht, & Golden, 2008) et de maladies cardiovasculaires (Van der Kooy et al., 2007). Certaines études montrent que l'obésité est associée à un risque élevé de dépression (Atlantis & Baker, 2008; de et al., 2010) alors que d'autres suggèrent une association réciproque (Kivimaki et al., 2009a; Luppino et al., 2010b; Pan et al., 2012) ou une absence d'association (Gariépy, Wang, Lesage, & Schmitz, 2010) entre ces deux pathologies. Il a été également rapporté que le syndrome métabolique était associé à la dépression indépendamment de l'obésité (Akbaraly et al., 2009).

L'évaluation de l'association entre le phénotype MHO et les symptômes dépressifs pourrait permettre de faire la lumière sur la relation entre obésité et dépression. A notre connaissance, seules deux études ont examiné l'association entre ce phénotype et les symptômes dépressifs (Hamer et al., 2012; Jokela et al., 2013), l'une rapportant un risque similaire de dépression chez les individus MHO suivis pendant deux ans comparés aux sujets non-obèses métaboliquement sains (Hamer et al., 2012) et l'autre, une analyse groupée de huit études transversales, rapportant un risque légèrement accru de symptômes dépressifs chez les sujets obèses avec un profil métabolique favorable comparés aux sujets non-obèses métaboliquement sains (Jokela et al., 2013).

Des études prospectives avec de longues périodes de suivi ayant examiné le risque de dépression chez les individus MHO font cruellement défaut. En outre, dans les deux études précédentes, l'évaluation des symptômes dépressifs a été effectuée une (Jokela et al., 2013) ou deux fois (Hamer et al., 2012) dans le temps. Par conséquent, le but de la présente étude était d'examiner l'association entre l'obésité avec ou sans anomalies cardiométaboliques et les symptômes dépressifs durant une période de suivi de 16 ans. Méthodes

V.2.1. Population d'étude

Le 3^e objectif de cette thèse se base sur les données de la cohorte GAZEL qui est une cohorte de volontaires, employés des entreprises EDF et GDF. La population cible était tous les salariés hommes âgés de 40-50 ans et femmes âgés de 35-50 ans en 1989 (n=46288). Des 46288 personnes ciblées, 20625 (44,6 %) se sont portés volontaires : 15011 hommes et 5614 femmes. Un questionnaire annuel a été adressé par voie postale à tous les volontaires chaque début d'année et comprenait des sections sur les caractéristiques sociodémographiques, le mode de vie, les conditions de travail, les facteurs psychosociaux, les événements de vie et l'état de santé. En plus du questionnaire annuel, des données sont régulièrement extraites à partir des fichiers du personnel, des services médicaux d'EDF-GDF et des registres nationaux.

Entre 1999 et 2004, un sous-échantillon de la cohorte a été invité pour un bilan de santé et des données cliniques et paracliniques ont été recueillies avec constitution d'une banque biologique. Les données de morbidité à l'exception de l'information auto-déclarée dans le questionnaire, sont obtenues grâce au diagnostic du médecin, aux registres de morbidité, aux examens de santé et au couplage avec les bases de données nationales (demandes de prestations médicales, résumés de sortie d'hôpital). En outre, les fichiers de sécurité sociale sont utilisés pour obtenir des informations sur les participants retraités.

L'étude a reçu l'approbation de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) et du comité d'examen institutionnel de l'INSERM.

V.2.2. Mesures

La période 1990-1996 constitue la période de mesure de l'exposition qui est composée de l'IMC et du statut métabolique.

V.2.2.1. L'indice de masse corporelle

L'IMC a été calculé à partir des valeurs déclarées du poids et de la taille. La taille a été auto-rapportée en 1990 et les données sur le poids ont été recueillies à l'aide des questionnaires annuels de 1990 à 1996. Parce que tous les participants ne déclaraient pas leur poids chaque année, seuls les participants ayant déclaré leur poids au moins une fois ont été inclus dans notre analyse. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en m²) et catégorisé en utilisant la classification de l'OMS (2000a) : <18,5 kg/m² (dénutri), entre 18,5-24,9 kg/m² (normal), entre 25-29,9 kg/m² (surpoids) et ≥30 kg/m² (obèse). Les participants avec un IMC<18,5 kg/m² (N=192) ont été retirés de l'analyse. Un IMC moyen sur cette période a été utilisé dans l'analyse.

V.2.2.2. Définition du statut métabolique

La définition du statut métabolique utilisée est basée sur la déclaration d'un diagnostic médical ou d'un traitement de l'hypertension artérielle, du diabète de type 2, et de l'hypercholestérolémie sur la période de 1990 à 1996. Ces trois facteurs de risque ont été évalués à l'aide de la question suivante : « Souffrez-vous ou avez-vous souffert de ces troubles au cours des 12 mois précédents? ». Une réponse positive sur la période d'exposition de 1990 à 1996 conduit à classer les participants comme étant métaboliquement anormaux et aucune réponse positive sur la période comme métaboliquement sains. Nous avons croisé

cette définition avec les données d'IMC pour créer six phénotypes: métaboliquement sains de poids normal, métaboliquement sains en surpoids, obèses métaboliquement sains, métaboliquement anormaux de poids normal, métaboliquement anormaux en surpoids, obèses métaboliquement anormaux.

V.2.2.3. Covariables

Les analyses ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le statut marital, la situation socio-professionnelle, l'activité physique, la consommation de fruits et légumes, la consommation de tabac et d'alcool. Les données sur l'âge et le sexe ont été obtenues à partir des dossiers des ressources humaines de l'entreprise. Les données sur la situation socio-professionnelle à 35 ans (représentant le statut à mi carrière) ont été également tirées des dossiers EDF-GDF et catégorisées en cadres, profession intermédiaire, employés ou ouvriers. Le statut marital (célibataire ou marié/couple), l'activité physique (niveau compétition, régulier mais pas de compétition, de temps en temps ou en vacances et aucun), la consommation d'alcool (abstinents, consommateurs modérés : 1-21 unités/semaine chez les hommes et 1-14 chez les femmes ou gros consommateurs : ≥ 22 unités/semaine chez les hommes et ≥ 15 chez les femmes), la consommation de fruits et légumes (<1 fois/semaine, 1-2 fois/semaine et >2 fois/semaine) et le statut tabagique (non-fumeurs, fumeurs actuels et ex-fumeurs) ont été auto-déclarés en 1990.

V.2.2.4. Symptômes dépressifs

Les symptômes dépressifs ont été évalués à plusieurs phases d'étude en 1996, 1999, 2002, 2005, 2008 et 2012 en utilisant l'échelle du Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) (Radloff LS, 1977). Il s'agit d'un questionnaire de 20 items évaluant les symptômes et comportements caractéristiques des troubles dépressifs qui a été conçu pour une utilisation dans les études communautaires. Le CES-D demande aux participants à quelle

fréquence ils ont vécu des symptômes spécifiques au cours de la semaine précédente (par exemple, «je me suis senti déprimé", "je sentais que tout ce que je faisais me demandait un effort», «Mon sommeil a été agité"). Les réponses vont de 0 (presque jamais) à 3 (la plupart du temps). Un score ≥ 16 (seuil largement utilisé) sur un total de 60 chez les hommes et les femmes indique la présence de symptômes dépressifs ; la pertinence de ce score dans l'identification d'individus à risque de dépression cliniquement significative a également été démontrée (Radloff LS, 1977).

V.2.2.5. Analyses statistiques

Les caractéristiques des participants au début du suivi en 1996 sont présentées sous forme de pourcentage ou de moyenne (écart-type) le cas échéant par catégorie d'IMC puis par catégories de statut métabolique et d'IMC. Les différences entre groupes ont été comparées par le test de χ^2 pour les pourcentages et par analyse de variance pour les moyennes. Durant la période de suivi, les épisodes de dépression ont été comptés et classés en 2 catégories : 0 (aucun épisode) et 1 (au moins un épisode).

Les associations entre l'IMC, les différentes pathologies déclarées, le statut métabolique, les phénotypes IMC-statut métabolique et les épisodes dépressifs ont été examinées à l'aide de modèles GEE (Generalized Estimating Equations) afin de prendre en compte la corrélation entre les observations répétées pour le même sujet (Lipsitz, Kim, & Zhao, 1994). Les termes d'interaction entre le sexe et les phénotypes IMC-statut métabolique ($p>0,27$), entre le sexe, le temps et les phénotypes IMC-statut métabolique ($p>0,15$) n'ont révélé aucune différence ce qui nous a permis de combiner les hommes et les femmes dans les analyses. L'échelle de temps est de 10 ans

Dans une première série d'analyses, le phénotype poids normal métaboliquement sain a été utilisé comme catégorie de référence. Les odds-ratio (OR) et les intervalles de confiance

à 95% (IC à 95%) ont été ajustés sur l'âge et le sexe, sur la situation socio-professionnelle, le statut marital, le statut tabagique, la consommation de fruits et légumes, la consommation d'alcool et l'activité physique. Dans une seconde série d'analyses, nous avons stratifié par catégorie d'IMC afin de comparer le risque de dépression en fonction du statut métabolique dans chaque strate de l'IMC. Le statut métabolique sain dans chaque catégorie d'IMC était la référence dans ces analyses.

En analyses de sensibilité, les épisodes dépressifs ont été classés en 3 catégories en fonction de la distribution de déclaration de la dépression : 0 (aucun épisode), 1 (≤ 3 épisodes) et 2 (≥ 4 épisodes) et les associations entre l'IMC, les différentes pathologies déclarées, le statut métabolique, les phénotypes IMC-statut métabolique et les épisodes dépressifs ont été examinées à l'aide de modèles de régression logistique multinomiale. Les mêmes catégories de référence que précédemment ont été utilisées.

V.3. Résultats

Sur les 20625 participants recrutés pour l'étude en 1989, 6150 ont été exclus pour l'une ou plusieurs des raisons suivantes : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ($n=192$), données manquantes sur l'exposition ($n=3100$) ; 3266 participants n'avaient aucune donnée sur le CESD à toutes les phases au cours du suivi. L'échantillon final était composé de 14475 participants (10814 hommes et 3661 femmes). Comparés aux participants exclus, les participants inclus dans les analyses étaient plus âgés (43,9 ans vs 43,5 ans), plus des hommes (74,7% vs 68,2%), en couple (86,7% vs 81,7%), actifs physiquement (67,4% vs 60,7%) et étaient plus des cadres (15,1% vs 9,7%), tous les $p < 0,01$.

Les caractéristiques des participants au début du suivi en 1996 par catégorie d'IMC sont présentées dans le Tableau 26. Parmi les 14475 participants, 7490 (51,7%) avaient un IMC normal, 6083 (42,0%) étaient en surpoids et 901 (6,2%) étaient obèses. Les participants

obèses déclaraient plus souvent le diabète de type 2, l'hypertension et l'hypercholestérolémie que les sujets de poids normal et en surpoids.

Le Tableau 27 montre les caractéristiques des participants selon le statut métabolique et les catégories d'IMC. Parmi ces participants, 57,0% (n=8244) étaient métaboliquement sains. Le phénotype MHO représentait 2,0% (n=298) de l'échantillon total et 33,0% de la population de sujets obèses. C'était plus souvent des jeunes avec une consommation modérée d'alcool et de statut socio-économique élevé par rapport aux sujets obèses avec anomalies métaboliques. La prévalence des épisodes dépressifs était de 32,4%, 31,4%, 26,2%, 23,3%, 22,5% et 19,3% respectivement en 1996, 1999, 2002, 2005, 2008 et 2012. Au total, 52,6% des participants ont déclaré au moins un épisode de dépression durant le suivi.

Le Tableau 28 présente les associations des catégories de l'IMC, des pathologies déclarées, du statut métabolique et des phénotypes IMC-statut métabolique avec les épisodes dépressifs. Le risque de dépression diminue au cours du temps (diminution sur 10 ans) : OR (IC à 95%) de la pente 0,52 (0,50-0,55). Au début du suivi en 1996, les individus en surpoids (OR=1,04; IC à 95% : 0,97-1,12) et ceux obèses (OR=1,08 ; IC à 95% : 0,94-1,24) avaient un risque similaire de dépression comparés aux sujets de poids normal. Mais au cours du temps, les individus obèses (OR=1,19 ; IC à 95% : 1,07-1,32) mais pas ceux en surpoids (OR=1,02 ; IC à 95% : 0,97-1,08) avaient une diminution moindre du risque de dépression. Les individus déclarant un diabète de type 2 (OR=1,34 ; IC à 95% : 1,14-1,57), une hypertension (OR=1,39 ; IC à 95% : 1,28-1,50) ou une hypercholestérolémie (OR=1,28 ; IC à 95% : 1,19-1,37) avaient un risque accru de dépression comparativement à ceux qui ne déclaraient pas ces pathologies en 1996 mais au cours du suivi, seuls les sujets diabétiques avaient une diminution moindre du risque de dépression (OR=1,15 ; IC à 95% : 1,01-1,30). Les sujets avec anomalies métaboliques avaient un risque accru de dépression au début du suivi (OR=1,38 ; IC à 95% : 1,29-1,47) mais une diminution similaire de ce risque au cours du

temps (OR=0,99; IC à 95% : 0,94-1,04) comparativement aux individus métaboliquement sains. Les participants avec anomalies métaboliques de poids normal (OR=1,32 ; IC à 95% : 1,21-1,45), en surpoids (OR=1,39 ; IC à 95% : 1,27-1,52) et obèses (OR=1,32 ; IC à 95% : 1,12-1,55) mais pas les individus du phénotype MHO (OR=1,00 ; IC à 95% : 0,79-1,26) avaient un risque accru de dépression en 1996 par rapport aux individus métaboliquement sains de poids normal mais au cours du temps la diminution du risque de dépression n'était moindre que chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques (OR=1,21 ; IC à 95% : 1,06-1,37).

Le Tableau 29 montre l'association entre le statut métabolique et les épisodes de dépression dans des analyses stratifiées par catégorie d'IMC ; le groupe métaboliquement sain étant la référence dans chaque strate d'IMC. Quel que soit la catégorie d'IMC, les participants ayant un statut métabolique anormal avaient un risque accru de dépression au début du suivi en 1996 et ce risque diminue de façon similaire à celui des participants métaboliquement sains au cours du temps dans chaque strate d'IMC.

Les tableaux 30 et 31 présentent les résultats des analyses avec le CES-D en 3 catégories. Comparés aux participants de poids normal, les sujets obèses mais pas ceux en surpoids avaient un risque accru de déclarer plus fréquemment des épisodes dépressifs. La présence d'un diabète de type 2, d'une hypertension ou d'une hypercholestérolémie était associée à un risque élevé de déclarer plus fréquemment des épisodes dépressifs de même qu'un statut métabolique anormal. Comparés aux individus de poids normal métaboliquement sains, les sujets avec anomalies métaboliques quel que soit leur IMC avaient un risque accru de déclarer plus fréquemment des épisodes dépressifs. Les individus du phénotype MHO n'avaient pas un risque plus élevé de déclarer des épisodes dépressifs (≤ 3 ou ≥ 4). Dans des analyses stratifiées par catégories d'IMC, la présence d'anomalies métaboliques était associée à un risque accru de déclarer plus d'épisodes dépressifs.

Tableau 26 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants à l'inclusion en fonction de l'IMC

	Indice de masse corporelle (kg/m ²)			p
	Normal (18,5-24,9)	Surpoids (25-29,9)	Obèse (≥ 30)	
N (%)	7490 (51,7)	6083 (42,0)	902 (6,2)	
Age en années (ET)	43,5 (3,7)	44,4 (3,1)	44,3 (3,1)	0,0001
Sexe, %				
Hommes	62,3	88,9	81,5	<0,001
Femmes	37,7	11,1	18,5	
Statut marital, %				
Couple	84,2	90,1	85,2	<0,001
Seul	15,8	9,9	14,8	
Situation professionnelle, %				
Cadres	15,9	14,9	9,6	<0,001
Travailleurs qualifiés	56,7	58,3	55,2	
Travailleurs non qualifiés	27,4	26,7	35,2	
Tabagisme, %				
Non-fumeurs	24,0	26,7	27,1	<0,001
Fumeurs actuels	52,4	36,7	32,9	
Ex-fumeurs	23,6	36,6	40,0	
Consommation d'alcool, %				
Abstinentes	2,7	1,7	4,1	<0,001
Modérés	89,2	85,9	82,0	
Gros buveurs	6,6	10,5	11,6	
Autres	1,5	1,9	2,3	
Activité physique, %				
Actifs	70,9	66,1	45,5	<0,001
Non actifs	29,1	33,9	53,5	
Diabète	2,36	4,1	14,5	<0,001
Hypertension	13,0	23,2	44,1	<0,001
Hypercholestérolémie	24,6	37,7	46,8	<0,001

Tableau 27 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des participants à l'inclusion en fonction du statut métabolique et de l'IMC

	Sans anomalie métabolique (N=8244)			Avec anomalies métaboliques (N=6231)		
	Poids normal	Surpoids	Obèse	Poids normal	Surpoids	obèse
N (%)	4934 (34,1)	3012 (20,8)	298 (2,0)	2556 (17,7)	3071 (21,2)	604 (4,2)
Age en années (ET)	43,1 (3,7)	44,2 (3,2)	43,9 (3,4)	44,2 (3,5)	44,7 (3,0)	44,5 (3,0)
Sexe, %						
Hommes	59,5	88,0	78,9	67,7	89,9	82,8
Statut marital, %						
Couple	84,0	89,9	83,3	84,6	90,2	86,1
Situation professionnelle, %						
Cadres	15,6	15,4	10,4	16,6	14,5	9,2
Tabagisme, %						
Non-fumeurs	23,4	26,4	26,3	25,3	27,1	27,5
Consommation d'alcool, %						
Modérés	90,0	87,5	86,2	87,7	84,3	80,0
Activité physique, %						
Actifs	72,3	68,2	50,5	68,3	64,1	44,6
Diabète	-	-	-	6,9	8,0	21,7
Hypertension	-	-	-	38,2	46,0	65,9
Hypercholestérolémie	-	-	-	72,1	74,7	69,9

Tableau 28 : Association de l'IMC, des pathologies déclarées, du statut métabolique et des phénotypes IMC-statut métabolique (1990-1996) avec les épisodes de dépression (1996-2012)

	Intercepte OR (IC à 95%)	Pente OR (IC à 95%)
Temps	-	0,52 (0,50-0,55)
IMC		
Poids normal	1 (ref)	1 (ref)
Surpoids	1,04 (0,97-1,12)	1,02 (0,97-1,08)
Obésité	1,08 (0,94-1,24)	1,19 (1,07-1,32)
Diabète de type 2		
Non	1	1
Oui	1,34 (1,14-1,57)	1,15 (1,01-1,30)
Hypertension		
Non	1	1
Oui	1,39 (1,28-1,50)	0,99 (0,93-1,06)
Hypercholestérolémie		
Non	1	1
Oui	1,28 (1,19-1,37)	0,98 (0,93-1,04)
Statut métabolique		
Sain	1 (ref)	1 (ref)
Anormal	1,38 (1,29-1,47)	0,99 (0,94-1,04)
IMC-Statut métabolique		
Poids normal métaboliquement sain	1	1
Surpoids métaboliquement sain	0,95 (0,87-1,05)	1,02 (0,94-1,10)
Obèse métaboliquement sain	1,00 (0,79-1,26)	1,09 (0,90-1,32)
Poids normal avec anomalies métaboliques	1,32 (1,21-1,45)	0,96 (0,89-1,04)
Surpoids avec anomalies métaboliques	1,39 (1,27-1,52)	1,00 (0,93-1,07)
Obèse avec anomalies métaboliques	1,32 (1,12-1,55)	1,21 (1,06-1,37)

Tableau 29 : Association du statut métabolique stratifié par catégorie d'IMC (1990-1996) avec les épisodes de dépression (1996-2012)

	Intercepte OR (IC à 95%)	Pente OR (IC à 95%)
Poids normal		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,31 (1,19-1,43)	0,97 (0,90-1,04)
Surpoids		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,47 (1,33-1,63)	0,97 (0,90-1,06)
Obèses		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,32 (1,00-1,74)	1,12 (0,89-1,40)

Tableau 30 : Association entre IMC, pathologies déclarées, statut métabolique et phénotypes IMC-statut métabolique et épisodes de dépression en 3 catégories

	Episodes de dépression	
	≤ 3 vs 0	≥ 4 vs 0
IMC		
Normal	1	1
Surpoids	1,07 (0,99-1,16)	1,07 (0,95-1,20)
Obèses	1,17 (1,01-1,37)	1,25 (1,00-1,55)
Diabète		
Non	1	1
Oui	1,34 (1,11-1,63)	1,80 (1,40-2,31)
Hypertension		
Non	1	1
Oui	1,31 (1,20-1,44)	1,60 (1,41-1,82)
Hypercholestérolémie		
Non	1	1
Oui	1,23 (1,14-1,33)	1,50 (1,34-1,68)
Statut métabolique		
Sain	1 (ref)	1 (ref)
Anormal	1,30 (1,21-1,40)	1,66 (1,49-1,85)
IMC-Statut métabolique		
Poids normal métaboliquement sain	1	1
Surpoids métaboliquement sain	1,06 (0,95-1,17)	0,87 (0,73-1,02)
Obèse métaboliquement sain	0,96 (0,74-1,25)	1,07 (0,74-1,56)
Poids normal avec anomalies métaboliques	1,30 (1,16-1,44)	1,48 (1,28-1,72)
Surpoids avec anomalies métaboliques	1,32 (1,19-1,47)	1,69 (1,45-1,96)
Obèse avec anomalies métaboliques	1,50 (1,24-1,82)	1,70 (1,30-2,22)

Tableau 31 : Association du statut métabolique et épisodes de dépression en 3 catégories dans des analyses stratifiées par l'IMC

	Episodes de dépression	
	≤ 3 vs 0	≥ 4 vs 0
Poids normal		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,30 (1,16-1,45)	1,47 (1,27-1,71)
Surpoids		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,25 (1,12-1,39)	1,97 (1,66-2,34)
Obèses		
Métaboliquement sain	1	1
Avec anomalies métaboliques	1,60 (1,18-2,21)	1,61 (1,03-2,54)

V.4. Discussion

Dans cette étude prospective de plus de 14000 participants, dont le but était d'examiner l'association entre le phénotype MHO et le risque de dépression pendant un suivi d'environ 16 ans, les individus MHO avaient, au début du suivi, un risque similaire de dépression en comparaison aux sujets de poids normal métaboliquement sains et ce risque diminuait de façon similaire au cours du temps dans ces deux groupes. Cependant, les sujets obèses avec anomalies métaboliques avaient un risque accru de dépression au début du suivi comparativement aux sujets de poids normal métaboliquement sains mais avec une diminution moindre de ce risque au cours du temps. En comparaison aux individus MHO, les sujets obèses avec anomalies métaboliques avaient un risque élevé de dépression au début du suivi mais ce risque diminuait de façon similaire au cours du temps dans ces deux groupes.

La prévalence du phénotype MHO dans cette étude est comparable à celle rapportée dans la littérature qui se situerait entre 10% et 50% (Primeau et al., 2011). A notre connaissance, seules deux études ont examiné le risque de dépression associé au phénotype MHO (Hamer et al., 2012; Jokela et al., 2013). Une étude menée sur la cohorte English Longitudinal Study Ageing (ELSA) a montré que le phénotype MHO était associé à un risque similaire de dépression en comparaison aux individus non-obèses métaboliquement sains après deux ans de suivi (Hamer et al., 2012) ; cette étude a conclu que l'association entre obésité et le risque de symptômes dépressifs semblait être en partie dépendante du statut métabolique. Cependant, une analyse groupée de huit cohortes (Jokela et al., 2013) a montré une élévation du risque de symptômes dépressifs chez les individus MHO comparés aux sujets non-obèses métaboliquement sains et a conclu que le phénotype MHO n'était pas une condition bénigne en ce qui concerne le risque de dépression.

L'incohérence de ces résultats peut être due à plusieurs facteurs. Premièrement, dans notre étude, le statut métabolique sain est basé sur des données auto-déclarées provenant des questionnaires alors que dans les deux autres études mentionnées ci-dessus, c'est la présence de 0 ou 1 anomalie parmi les suivantes qui a été utilisée : pression artérielle élevée, triglycérides élevés, HDL-c bas, CRP élevée et hémoglobine glyquée élevée. Cependant, il est peu probable que cela affecte indûment nos résultats car une étude a montré une forte corrélation entre les valeurs mesurées et auto-déclarées du poids et de la taille (Niedhammer et al., 2000). Deuxièmement, la durée de suivi pour les deux études précédentes était soit courte (Hamer et al., 2012) ou les analyses étaient transversales (Jokela et al., 2013) alors que nos résultats sont basés sur une évaluation longitudinale des symptômes dépressifs sur 16 ans.

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre statut métabolique anormal et dépression demeurent flous ; le déterminant clé serait les perturbations dans les principaux axes de stress notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux sympathique. Ces perturbations ont été associées à des symptômes dépressifs (Koenigsberg et al., 2004) et seraient liées à la résistance à l'insuline et à la cascade d'événements du syndrome métabolique (Mancia et al., 2007; Licht et al., 2010). La dépression pourrait aussi résulter des changements biochimiques directement causés par les perturbations des anomalies métaboliques. Il a été rapporté des anomalies cérébrales telles que la réduction de la substance blanche et un élargissement de l'espace du liquide céphalorachidien chez des adolescents obèses souffrant de diabète de type 2, anomalies qui résulteraient d'une combinaison de changements vasculaires subtils et des anomalies de la glycémie (Yau et al., 2010).

Les principales forces de la présente étude sont la taille de l'échantillon d'analyse, le design longitudinal avec des mesures répétées des données de l'IMC, des facteurs de risque

métaboliques et de dépression, la longue période de suivi de près 16 ans et la prise en compte de plusieurs facteurs de confusion. Cependant, cette étude comporte également quelques limites. Premièrement, étant donné que les données ont été déclarées, les participants peuvent avoir sous-estimés leur poids et surestimés leur taille ce qui aurait pour effet de réduire leur IMC ; aussi les symptômes dépressifs peuvent avoir été sous-rapportés mais une étude a précédemment montré que les participants de la cohorte Gazel déclaraient des niveaux similaires de ces symptômes à la population générale française (Melchior, Chastang, Leclerc, Ribet, & Rouillon, 2010). Deuxièmement, les données d'observation, même lorsque sont tirées d'une étude longitudinale ne peuvent faire exclure la causalité inverse ou la confusion résiduelle. Ainsi, l'association entre le statut métabolique anormal et la dépression pourrait être due à des comportements hasardeux non mesurés tels qu'une mauvaise alimentation (Le Port et al., 2012) ou une pauvre adhésion médicale (Gonzalez et al., 2008). Enfin, nous avons évalué la dépression par le CES-D (Radloff LS, 1977) qui ne permet pas un diagnostic clinique de dépression majeure. Cependant, il représente un instrument largement utilisé, fiable et valide dans tous les milieux culturels et socio-démographiques variés pour l'identification des symptômes dépressifs.

En résumé, nos données suggèrent que le phénotype MHO n'est pas associé à un risque élevé de dépression. L'obésité en présence d'un statut métabolique sain est une situation bénigne en ce qui concerne la dépression.

VI. Discussion générale

VI.1. Rappel des principaux résultats

L'objectif général de cette thèse était d'étudier le lien entre le phénotype MHO et diverses pathologies chroniques connues pour être associées à l'obésité. Ainsi, à partir de données longitudinales issues des cohortes prospectives Whitehall II et Gazel, nous avons examiné les risques de mortalité, de maladies cardiovasculaires, de diabète de type 2 et de dépression associés à ce phénotype.

Dans la première étude présentée dans ce manuscrit, nous avons montré que pour quatre des cinq définitions du statut métabolique utilisées à l'exception de l'indice HOMA, les individus MHO avaient un risque accru de mortalité globale et cardiovasculaire comparés aux sujets métaboliquement sains de poids normal. Par contre chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques, ce risque était augmenté quel que soit la définition du statut métabolique utilisée. Nous avons également montré que ce risque était similaire à celui des sujets obèses avec anomalies, excepté pour l'indice HOMA pour lequel ce risque est moindre. Ces résultats suggèrent que concernant la mortalité, l'obésité en l'absence de syndrome métabolique et/ou en présence d'une sensibilité préservée à l'insuline n'est pas une situation clinique sans risque.

Dans la seconde étude portant sur la même population mais dans laquelle seule la définition de l'ATP-III (2001) est utilisée pour définir le statut métabolique, les individus MHO avaient un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 comparativement aux sujets métaboliquement sains de poids normal. Cependant ce risque était similaire à celui de leurs homologues avec anomalies métaboliques pour les maladies

cardiovasculaires et moindre pour le diabète de type 2. Ces résultats confirment à leur tour que le phénotype MHO n'est pas une situation clinique bénigne en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2.

Enfin, la troisième étude portant sur une population différente et dans laquelle le statut métabolique sain est défini par l'absence de déclaration d'un diabète de type 2, d'une hypertension et d'une hypercholestérolémie a montré que le risque de dépression était similaire chez les individus MHO comparativement à leurs homologues de poids normal et accru chez les sujets obèses avec anomalies métaboliques. Ce risque diminue au cours du temps avec une diminution moindre chez les sujets obèses avec anomalies. Ces résultats suggèrent par contre qu'en ce qui concerne la dépression l'obésité en l'absence d'anomalies métaboliques est une situation bénigne.

Les principaux résultats de chacune de ces études ont été discutés individuellement. Dans ce qui suit, nous essayerons de discuter les différences de prévalence observées, les paramètres retrouvés dans nos analyses qui discriminent les obèses avec ou sans anomalies métaboliques et la façon dont nos résultats s'insèrent de manière plus large dans le paysage des connaissances scientifiques actuelles sur la problématique du phénotype MHO.

VI.2. Comparaison à la littérature et interprétation des résultats

Dans ce travail de thèse, nous avons trouvé que la prévalence du phénotype MHO variait considérablement en fonction de la définition du statut métabolique utilisée : entre 9% et 40% de la population de sujets obèses. Ces chiffres sont conformes à ceux retrouvés dans la littérature quand l'adiposité est définie par l'IMC (Primeau et al., 2011). Par contre, cette prévalence peut aller jusqu'à 55-60% quand le tour de taille ou le pourcentage de masse

grasse sont utilisés pour définir l'adiposité (Velho et al., 2010a). En outre, seuls 3,6% des sujets obèses étaient classés comme MHO par les 5 définitions, résultat similaire à celui rapporté par deux autres études dans lesquelles une prévalence de moins de 5% est retrouvée (Messier et al., 2010a; Velho et al., 2010a). Dans l'ensemble, ces chiffres témoignent de l'hétérogénéité de prévalence du phénotype MHO et soulignent la nécessité d'une définition standard de ce phénotype. La prévalence du phénotype MHO dans ce manuscrit est plus faible que celle rapportée dans certaines études pour une même définition utilisée (Wildman et al., 2008; Stefan et al., 2008; Lynch et al., 2009; Karelis & Rabasa-Lhoret, 2008). Ceci pourrait être dû au fait que les individus MHO dans notre étude soient plus âgés (âge moyen 49,7% vs 40,1% pour Wildman, 43,0% pour Lynch et 46,5% pour Stefan). Comme la prévalence des anomalies métaboliques augmente avec l'âge (Adams et al., 2006), l'âge avancé de nos participants aurait contribué à diminuer la prévalence du phénotype MHO. Aussi la faible proportion de femmes dans nos échantillons d'analyse peut expliquer cette faible prévalence car il a été rapporté une plus forte prévalence du phénotype MHO chez les femmes (Rey-Lopez, de Rezende, Pastor-Valero, & Tess, 2014). Une autre explication probable est le fait que nos études comprenaient en grande majorité des Caucasiens alors qu'il a été rapporté que la prévalence de ce phénotype était plus répandue chez les sujets noirs non-hispaniques (Wildman et al., 2008). Cependant la prévalence du phénotype MHO rapportée dans ce manuscrit est plus élevée que celle rapportée dans une récente étude de dix cohortes en population européenne (van Vliet-Ostaptchouk et al., 2014). Ceci peut s'expliquer par le « healthy worker effect » car nos échantillons d'analyse provenaient de cohortes professionnelles donc les participants étaient en meilleure santé.

Quel que soit la définition utilisée dans ce manuscrit, le tour de taille est significativement plus faible chez les individus MHO que chez leurs homologues à risque (Tableau 10). Ce même résultat est rapporté par certaines études (Wildman et al., 2008;

Lopez-Garcia, Guallar-Castillon, Leon-Munoz, & Rodriguez-Artalejo, 2013; Peppas et al., 2013) mais pas toutes (Messier et al., 2010a; Perreault et al., 2014) ce qui pourrait faire du tour de taille un des déterminants clés différenciant les sujets obèses avec ou sans anomalies métaboliques. En effet, un plus petit tour de taille serait associé à une plus petite quantité de tissu adipeux viscéral abdominal retrouvé chez les individus MHO (Karelis et al., 2005).

L'IMC était similaire entre individus MHO et sujets obèses avec anomalies métaboliques pour toutes les définitions du statut métabolique utilisées dans ce manuscrit (Tableau 10). Ce résultat est en accord avec la plupart des études rapportant un IMC similaire entre individus obèses quel que soit leur statut métabolique (Messier et al., 2010a; Peppas et al., 2014; Hayes et al., 2010) tandis que très peu d'études (Jennings et al., 2008b) rapportaient un IMC plus petit chez les individus MHO. Vu que l'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle en masse grasse et maigre, il n'est donc pas un paramètre pertinent discriminant les individus MHO et les homologues avec anomalies.

Pour les paramètres comme la tension artérielle, les triglycérides, le HDL-c, le LDL-c, la glycémie entrant dans la définition du statut métabolique, il est tout à fait normal que les valeurs soient plus faibles chez les individus MHO pour les définitions basées sur l'absence de syndrome métabolique. Plus intéressant est le fait que certains de ces paramètres sont plus faibles chez les individus MHO pour les définitions basées uniquement sur la présence d'une sensibilité préservée à l'insuline (Tableau 10). Inversement, il n'est pas surprenant que l'insulinémie, le HOMA et l'HGPO soient plus faibles chez les individus MHO pour les définitions basées uniquement sur la présence d'une sensibilité préservée à l'insuline. Ce qui intéressant c'est le fait qu'ils le soient pour les définitions basées sur l'absence de syndrome métabolique. En résumé, peu de différences ont été observées entre individus MHO identifiés à l'aide de facteurs de risque métaboliques et les individus sensibles à l'insuline identifiés en

utilisant des indices de sensibilité à l'insuline ce qui implique que tous ces paramètres devraient être combinés pour l'identification des individus MHO.

Un des aspects importants du phénotype MHO pris en compte dans la seconde étude de ce manuscrit est le changement de statut métabolique et/ou d'IMC au cours du temps car il a été montré que le phénotype MHO était un concept dynamique (Appleton et al., 2013; Soriguer et al., 2013). A notre connaissance aucune étude n'a à ce jour pris en compte dans l'estimation du risque de morbi-mortalité associé à ce phénotype le changement de statut métabolique et/ou d'IMC au cours du temps rendant impossible une comparaison entre études sur ce point.

Concernant la mortalité, les MCV et le DT2, nos résultats réfutent l'existence d'un « phénotype sain » d'obésité. Comme plusieurs études sur différentes populations avant et même après nous, un risque accru de ces pathologies est associé au phénotype MHO comparativement aux individus métaboliquement sains de poids normal (Kuk & Arder, 2009; Morkedal et al., 2013; Aung et al., 2014).

VI.3. Mécanismes potentiels impliqués dans la genèse du phénotype MHO

L'obésité et le syndrome métabolique s'accompagnent d'effets délétères sur la santé. Il est donc légitime de s'attendre à des effets plus importants sur la santé si les deux sont présents comparativement à un seul, à moins que l'effet de l'un ne soit plus fort que l'effet de l'autre. Mais nos résultats pour la mortalité (à l'exception de la définition du HOMA) et pour les maladies cardiovasculaires qui rapportent un risque similaire entre individus MHO et leurs homologues avec anomalies métaboliques suggèrent que le statut métabolique n'apportait pas plus d'informations en présence d'une obésité. Ceci n'est par contre pas vrai pour le diabète de type 2 et la dépression. Ces constats rendent difficiles d'une part la compréhension des mécanismes sous-jacents à ce phénotype et d'autre part l'interprétation et l'application de ce concept en pratique clinique.

VI.3.1. Résultats d'études animales

Les données provenant d'études animales peuvent aider à la compréhension desdits mécanismes. Les preuves les plus convaincantes que le phénotype MHO existerait aussi chez les animaux proviennent d'études sur des modèles génétiques d'obésité murine. Quelques-uns de ces modèles sont : adiponectin transgenic (AdTG) mice, Brd2 hypomorph, COL6 (collagen VI) KO mice (Denis & Obin, 2013). Pour rappel, l'adiponectine est une adipokine anti-inflammatoire et insulino-sensibilisante exprimée exclusivement par les adipocytes qui exerce des effets bénéfiques sur l'homéostasie des lipides et du glucose. Il a été rapporté que des souris AdTG (Adiponectin transgenic) ob/ob (ayant des taux d'adiponectine 2-3 fois plus élevés que les souris contrôles ob/ob) deviennent extrêmement obèses mais demeurent sensibles à l'insuline et tolérants au glucose ; ils ont moins de macrophages AT, de marqueurs

inflammatoires et de stéatose hépatique qui sont des traits retrouvés chez des humains MHO (Kim et al., 2007)

Des travaux récents ont montré qu'une perturbation du gène *Brd2* chez les souris produit un phénotype caractérisé par une obésité extrême coïncidant avec une perturbation de l'adiponectine et une protection contre la résistance à l'insuline (Wang et al., 2010). Ces souris présentent une hépato-stéatose, une hyperinsulinémie et une hypoglycémie.

Le dépôt excessif de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire favorise le développement de pathologies inflammatoires et métaboliques chez les souris obèses (Spencer et al., 2010). Les souris *COL6 KO* croisés avec les souris obèses *ob/ob* ont développé des adipocytes considérablement hypertrophiques mais avaient une plus faible glycémie à jeun, une amélioration de tolérance au glucose et une circulation réduite de triglycérides (Khan et al., 2009). Ainsi la réduction du collagène du tissu adipeux favorise le développement d'une hypertrophie de l'adipocyte métaboliquement protecteur et donc du phénotype MHO.

En résumé, il ressort de ces études que le phénotype MHO serait accompagné d'une adipogenèse accrue dans le tissu adipeux sous-cutané, d'une augmentation de la lipogenèse de novo dans les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané, d'une diminution du fer mitochondrial dans la matrice mitochondriale, d'une augmentation de l'adiponectine et diminution de la voie de signalisation inflammatoire (Stefan, Haring, Hu, & Schulze, 2013).

VI.3.2. Résultats d'études humaines

Les individus obèses peuvent avoir une répartition différente de la masse grasse qui se rapporte à des phénotypes métaboliques distincts (Kloting et al., 2010). Les mécanismes à l'origine du phénotype MHO seraient : une moindre obésité centrale, un stress adipocytaire réduit et une inflammation réduite (Denis & Obin, 2013).

Il a été montré qu'une teneur en graisse hépatique élevée est plus fortement associée à la survenue du DT2 que le fait d'être obèse et indépendamment des autres facteurs de risque établis (Bae et al., 2011) Le phénotype MHO est fortement associé à un plus faible dépôt de graisse viscérale et surtout hépatique mais pas nécessairement avec un dépôt sous-cutané étendu (Kloting et al., 2010). Cette propension à accumuler de la graisse dans les dépôts centraux ou périphériques aurait une forte composante génétique (Wajchenberg, 2000), ainsi certaines caractéristiques du phénotype MHO sont susceptibles d'être héréditaires, y compris la répartition de la graisse corporelle.

Chez les humains, la fibrose du tissu adipeux blanc mesurée par l'expression du collagène VI est positivement corrélée avec l'insulinorésistance et les marqueurs inflammatoires tels que le nombre de macrophages infiltrant le tissu adipeux (Spencer et al., 2010). La relation entre stress/fibrose et tissu adipeux blanc anormal (Pasarica et al., 2009) supporte une hypothèse selon laquelle les allèles de gènes qui codent pour les différentes formes de collagène ou d'enzymes modifiant le collagène, tels que la lysyl oxydase (Huang et al., 2010), sont en corrélation avec la capacité du tissu adipeux blanc à s'élargir et à se remodeler en cas d'obésité tout en évitant le stress et en restant métaboliquement sains. La taille des adipocytes dans les dépôts sous-cutanés et de l'épiploon est fortement négativement corrélée avec le statut métabolique (Kloting et al., 2010; Spencer et al., 2010), avec de petits adipocytes et une sensibilité préservée à l'insuline caractéristiques des individus MHO. Une hypothèse s'ensuit que certains individus MHO vont afficher une adipogenèse accrue, sur la base de variantes alléliques fonctionnelles ou d'autres composantes du programme de transcription adipogénique qui élargit le tissu adipeux blanc sous-cutané.

Les individus MHO affichent un profil inflammatoire favorable (Karelis et al., 2005) avec une hépato stéatose réduite (O'Connell et al., 2011), un nombre réduit de macrophages infiltrant le tissu adipeux blanc (Kloting et al., 2010) et une réduction des taux sériques de

TNF- α , de la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (O'Connell et al., 2011), de l'interleukine (IL)-6 et de la CRP (Kloting et al., 2010). Une adiponectine sérique élevée et une infiltration réduite du tissu adipeux par les macrophages étant les meilleurs prédicteurs d'une capacité préservée d'élimination du glucose (Kloting et al., 2010).

Il a été suggéré que la taille des cellules adipeuses pouvait être un lien entre l'obésité et la résistance à l'insuline. En comparant la taille des cellules adipeuses entre les individus MHO et leurs homologues à risque, il a été constaté que les sujets obèses avec anomalies métaboliques avaient une plus forte proportion de petites cellules adipeuses, connues pour avoir des effets délétères, comparés aux individus MHO (McLaughlin et al., 2007).

VI.4. Histoire naturelle du phénotype MHO

La validité conceptuelle et la valeur clinique du phénotype MHO reposent sur l'hypothèse qu'il s'agirait d'un état physiologique stable, plutôt que d'une phase transitoire de l'obésité associée à une détérioration métabolique. La question importante est de savoir si ce profil métabolique favorable des individus MHO représente une caractéristique à long terme voire permanente ou tout simplement une transition dans l'histoire naturelle de l'obésité qui évoluera à travers l'apparition de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et ensuite de pathologies cliniquement mesurables.

Très peu d'études longitudinales se sont penchées sur la question (Appleton et al., 2013; Soriguer et al., 2013). Dans une étude prospective de cohorte constituée de 4056 adultes, il a été rapporté que seul 1/3 des individus MHO deviennent des sujets obèses avec anomalies métaboliques au bout d'un suivi de 6-10 ans (Appleton et al., 2013). Fait intéressant, ce même chiffre (1/3) est retrouvé dans une autre étude après un suivi de 6-11 ans (Soriguer et al., 2013). Il ressort donc des résultats de ces travaux que le phénotype MHO

représente un concept dynamique et un état transitoire pour une certaine proportion d'individus MHO. Dans des travaux en cours dans la cohorte Whitehall II sur l'histoire naturelle de ce phénotype, il a été constaté qu'après un suivi de 20 ans, plus de la moitié des individus MHO deviennent obèses avec anomalies métaboliques alors que seulement 10% d'entre eux deviennent des sujets non-obèses métaboliquement sains; les adultes MHO étaient environ 8 fois plus susceptibles de devenir des sujets obèses avec anomalies métaboliques comparés aux sujets non-obèses métaboliquement sains et étaient systématiquement plus susceptibles de faire cette transition que les sujets non-obèses avec anomalies métaboliques (Bell et al., en préparation). Ces derniers résultats suggèrent une forte transition du phénotype MHO vers le phénotype obèse avec anomalies métaboliques. Les autres individus MHO demeureront avec un profil métabolique normal si certaines modifications telles que l'augmentation du poids corporel ou la réduction de l'activité physique n'interfèrent pas négativement avec leur profil cardiométabolique normal.

Il a été également rapporté que la stabilité de ce phénotype est associée à une répartition plus favorable de la graisse sous forme d'un plus petit tour de taille (Appleton et al., 2013) et qu'il serait possible d'améliorer cette stabilité au cours du temps. Cependant, les résultats en cours dans la cohorte Whitehall suggèrent qu'une stabilité à long terme est une exception pas une norme (Bell et al., en préparation).

VI.5. Effets d'interventions sur le mode de vie des individus MHO

Les directives actuelles concernant le traitement de l'obésité recommandent des stratégies thérapeutiques similaires pour tous les sujets obèses en débutant par une intervention sur le mode de vie (Wadden et al., 2011). Une question importante qui semble

être en suspens est de savoir si les individus MHO gagneraient un avantage métabolique de la perte de poids car il a été montré que la perte de poids améliorerait la sensibilité à l'insuline et les anomalies métaboliques et réduirait le risque de DT2 en cas d'obésité (McAuley et al., 2002). Si le problème ne se pose pas pour les individus MHO qui progresseront vers une détérioration métabolique, on peut en revanche s'interroger sur la nécessité de traiter de manière agressive les individus MHO qui resteront stables au cours du temps étant donné leur profil métabolique normal.

Les données sur les effets d'interventions sur le style de vie des individus MHO sont limitées. Des résultats contradictoires concernant les effets de régimes hypocaloriques (3 et 6 mois) chez ces individus ont été rapportés avec une réduction modeste de la masse grasse (Shin et al., 2006b; Karelis, Messier, Brochu, & Rabasa-Lhoret, 2008) et une absence d'effet sur le profil inflammatoire, la sensibilité à l'insuline et sur les paramètres lipidiques pour certaines études (Shin et al., 2006b) ou une diminution de cette sensibilité à l'insuline pour d'autres (Karelis et al., 2008). Les résultats sont divergents concernant l'entraînement physique aussi (Arsenault et al., 2009; Janiszewski & Ross, 2010) : d'une part il a été rapporté une augmentation significative de la condition cardiorespiratoire mais aucune amélioration du profil de risque cardiométabolique chez les individus MHO (Arsenault et al., 2009). D'autre part, l'amélioration porte sur plusieurs paramètres dont la sensibilité à l'insuline et sur l'insulinémie à jeun (Janiszewski & Ross, 2010). Une étude portant sur environ 103 sujets obèses (26 sujets MHO) et évaluant sur 9 mois l'effet de conseils diététiques a rapporté une diminution du poids, du tour de taille et du tissu adipeux viscéral avec maintien de la sensibilité élevée à l'insuline (Kantartzis et al., 2011). Une étude plus récente portant sur environ 134 sujets obèses (55 sujets MHO) et évaluant une intervention sur 9 mois combinant un régime hypocalorique méditerranéen et un entraînement physique d'intensité modéré a rapporté chez les participants MHO une réduction du poids de 5kg, du tour de taille de 6cm,

de la masse grasse totale de 4,8 kg ; une amélioration des paramètres d'effort, de la glycémie à jeun et de la sensibilité à l'insuline mais pas d'effets sur les paramètres lipidiques (Dalzell et al., 2014).

Les effets de la chirurgie bariatrique chez des sujets MHO ne sont pas bien établis. Une étude réalisée sur 104 femmes dont 52 sujets MHMO (MHO avec obésité morbide) ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (Sleeve ou Roux-en-Y) a rapporté une perte de poids 12 mois après chirurgie avec amélioration du profil inflammatoire de ces sujets, de la sensibilité à l'insuline, de tous les autres paramètres métaboliques exceptés le HDL-c et les ALAT (Jimenez et al., 2013).

A la lumière de ce qui précède, l'option d'une intervention sur le mode de vie des individus MHO semble moins efficace si la cible est d'améliorer la sensibilité à l'insuline même si elle peut influencer positivement sur les causes non-métaboliques de morbi-mortalité telles que les cancers et les lésions traumatiques.

VI.6. Implications cliniques et de santé publique

L'absence d'une définition standard du phénotype MHO rend difficile l'utilisation de ce phénotype en pratique clinique. Néanmoins, le statut métabolique des individus obèses doit être soigneusement évalué afin d'élaborer des stratégies visant à réduire leur risque de morbi-mortalité. Cette réduction peut être obtenue avec une mesure du tour de taille afin de fournir une évaluation de la graisse corporelle au-delà de l'adiposité globale.

La détermination de paramètres du syndrome métabolique tels les marqueurs lipidiques et la pression artérielle est utile. Une manière potentiellement efficace de différencier les sujets MHO de leurs homologues avec anomalies métaboliques consiste à évaluer la résistance à l'insuline et le profil inflammatoire. La mesure des taux plasmatiques

d'insuline pour la détermination des indices HOMA et le test de tolérance au glucose par voie orale pourrait être réévaluée car l'absence de standardisation pour le dosage de l'insuline ne permet pas de proposer une définition stricte des indices HOMA et d'HGPO dont la validité est limitée au dosage radio-immunologique utilisé. Par conséquent, un consensus d'experts est vivement souhaité pour uniformiser l'identification des individus MHO.

Un régime alimentaire de type méditerranéen qui s'est révélé efficace dans la prévention des évènements cardiovasculaires chez des individus obèses (Estruch et al., 2013) et une activité physique accrue (Weintraub et al., 2011) sont les interventions de première ligne chez toutes les personnes obèses. Si cette stratégie ne permet pas une réduction pondérale et une amélioration des paramètres métaboliques, une intervention intensifiée doit être appliquée chez les sujets obèses avec anomalies et la chirurgie bariatrique devrait être envisagée selon les recommandations des autorités de santé (HAS 2009) et sociétés savantes (Mechanick et al., 2013).

Compte tenu également des incertitudes quant à la définition de ce phénotype, de ses applications cliniques et de la forte transition vers une détérioration métabolique, sa pertinence en termes de santé publique prend tout son sens. Il est important de sensibiliser les professionnels de santé et les chercheurs sur les différents phénotypes d'obésité. Identifier les sujets obèses avec ce potentiel profil métabolique favorable pourrait aider à déterminer la part de la population de sujets obèses qui ne devrait être observée que périodiquement et celle ayant besoin d'interventions thérapeutiques précoces. Il convient aussi de noter que les individus MHO présentent quand même un risque de morbidité et de mortalité comme nous l'avons montré et qu'ils peuvent être exposés à d'autres complications associées à l'obésité comme l'arthrose et les apnées du sommeil.

VII. Conclusions et perspectives

Ce travail de recherche dont l'objectif principal était d'estimer le risque de morbi-mortalité associé au phénotype MHO aura permis, nous l'espérons, une meilleure compréhension de la problématique de ce phénotype, mais également de mesurer les efforts qu'il reste à fournir en termes de recherche des mécanismes sous-jacents à ce phénotype aux fins d'une meilleure prise en charge des individus obèses en général et des sujets MHO en particulier. Enfin, nous espérons que la mise en perspective de nos propres résultats avec les travaux récents sur le pronostic associé à ce phénotype auront permis de montrer que l'obésité sans anomalie cardiométabolique n'est pas une condition bénigne sauf pour la dépression.

Nos résultats viennent renforcer la recommandation qui veut que la réduction du poids et du tour de taille en réponse à des interventions thérapeutiques sur le mode de vie, doit être considérée comme une option de traitement appropriée pour tous les sujets obèses indépendamment de leur statut métabolique.

Plusieurs aspects doivent cependant être pris en compte avant que le concept MHO ne puisse être appliqué en pratique clinique et de santé publique, à commencer par l'établissement d'une définition consensuelle du phénotype ; en attendant cette conférence de consensus, nous recommandons la définition de l'ATP-III (2001). Ensuite, les études futures doivent se pencher sur la physiopathologie du profil métabolique favorable des individus MHO ce qui peut conduire à une meilleure compréhension des mécanismes de résistance à l'insuline. Le rôle de l'inflammation dans le développement du phénotype MHO doit être déterminé et les facteurs épigénétiques qui pourraient être impliqués dans les phénotypes de l'obésité doivent être examinés. Des essais randomisés contrôlés d'intervention médicamenteuse et sur le mode de vie des patients MHO et de leurs homologues avec

anomalies métaboliques doivent être initiés avec des analyses cout-avantages pour le traitement ciblé de l'obésité

Les individus MHO constituent un modèle humain fascinant démontrant que dans un contexte de bilan énergétique positif, des facteurs additionnels et encore largement inconnus sont associés à la survenue de complications métaboliques. Ces facteurs pourraient ouvrir de nouveaux horizons thérapeutiques dans le domaine de l'obésité et de ses complications.

Références bibliographiques

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation (2000a). *World Health Organ Tech.Rep.Ser.*, 894, i-253.

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000b). *World Health Organ Tech Rep Ser.*, 894:i-xii, 1-253.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) (2001). *JAMA*, 285, 2486-2497.

Abate, N., Garg, A., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J., & Grundy, S. M. (1995). Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin.Invest*, 96, 88-98.

Abdullah, A., Peeters, A., de Court, & Stoelwinder, J. (2010). The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res.Clin.Pract.*, 89, 309-319.

Abdullah, A., Stoelwinder, J., Shortreed, S., Wolfe, R., Stevenson, C., Walls, H. et al. (2011a). The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Health Nutr.*, 14, 119-126.

Abdullah, A., Wolfe, R., Stoelwinder, J. U., de Court, Stevenson, C., Walls, H. L. et al. (2011b). The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int.J Epidemiol*, 40, 985-996.

Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R. et al. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N.Engl.J Med.*, 355, 763-778.

Aguilar-Salinas, C. A., Garcia, E. G., Robles, L., Riano, D., Ruiz-Gomez, D. G., Garcia-Ulloa, A. C. et al. (2008). High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 93, 4075-4079.

Akbaraly, T. N., Kivimaki, M., Brunner, E. J., Chandola, T., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A. et al. (2009). Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*, 32, 499-504.

Alligier, M., Meugnier, E., Debard, C., Lambert-Porcheron, S., Chanseau, E., Sothier, M. et al. (2012). Subcutaneous adipose tissue remodeling during the initial phase of weight gain induced by overfeeding in humans. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 97, E183-E192.

Angeras, O., Albertsson, P., Karason, K., Ramunddal, T., Matejka, G., James, S. et al. (2013). Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*, 34, 345-353.

Appleton, S. L., Seaborn, C. J., Visvanathan, R., Hill, C. L., Gill, T. K., Taylor, A. W. et al. (2013). Diabetes and Cardiovascular Disease Outcomes in the Metabolically Healthy Obese Phenotype: A cohort study. *Diabetes Care*.

Ärnlöv, J., Ingelsson, E., Sundström, J., & Lind, L. (2010). Impact of Body Mass Index and the Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease and Death in Middle-Aged Men. *Circulation*, 121, 230-236.

Arnlov, J., Sundstrom, J., Ingelsson, E., & Lind, L. (2011). Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 34, 61-65.

Arsenault, B. J., Cote, M., Cartier, A., Lemieux, I., Despres, J. P., Ross, R. et al. (2009). Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese post-menopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis*, 207, 530-533.

Atlantis, E. & Baker, M. (2008). Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int.J.Obes.(Lond)*, 32, 881-891.

Aune, D., Greenwood, D. C., Chan, D. S., Vieira, R., Vieira, A. R., Navarro Rosenblatt, D. A. et al. (2012). Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann.Oncol.*, 23, 843-852.

Aung, K., Lorenzo, C., Hinojosa, M. A., & Haffner, S. M. (2014). Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 99, 462-468.

Bae, J. C., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Park, S. E., Park, C. Y., Oh, K. W. et al. (2011). Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care*, 34, 727-729.

Bales, C. W. & Buhr, G. (2008). Is obesity bad for older persons? A systematic review of the pros and cons of weight reduction in later life. *J Am.Med.Dir.Assoc.*, 9, 302-312.

Balkau, B., Deanfield, J. E., Despres, J. P., Bassand, J. P., Fox, K. A., Smith, S. C., Jr. et al. (2007). International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*, 116, 1942-1951.

Barrett-Connor, E. L. (1985). Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Ann.Intern.Med.*, 103, 1010-1019.

Bell, J. A., Kivimaki, M., & Hamer, M. (2014). Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes.Rev*, 15, 504-515.

Beuther, D. A. & Sutherland, E. R. (2007). Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am.J Respir.Crit Care Med.*, 175, 661-666.

Bianchini, F., Kaaks, R., & Vainio, H. (2002a). Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.*, 3, 565-574.

Bianchini, F., Kaaks, R., & Vainio, H. (2002b). Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes.Rev*, 3, 5-8.

Bo, S., Musso, G., Gambino, R., Villois, P., Gentile, L., Durazzo, M. et al. (2012a). Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am.J Clin.Nutr.*, 96, 962-969.

Bo, S., Musso, G., Gambino, R., Villois, P., Gentile, L., Durazzo, M. et al. (2012b). Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. *Am.J Clin.Nutr.*, 96, 962-969.

Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Targher, G. et al. (1998). Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47, 1643-1649.

Bouhours-Nouet, N., Dufresne, S., de Casson, F. B., Mathieu, E., Douay, O., Gatelais, 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.

Bournat, J. C. & Brown, C. W. (2010). Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr.Opin.Endocrinol.Diabetes Obes.*, 17, 446-452.

Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I. J., Sites, C. K., Eltabbakh, G. H., Sims, E. A. 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.

Bucholz, E. M., Rathore, S. S., Reid, K. J., Jones, P. G., Chan, P. S., Rich, M. W. et al. (2012). Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am.J Med.*, 125, 796-803.

Calori, G., Lattuada, G., Piemonti, L., Garancini, MP., Ragogna, F., Villa, M. et al. (2011). Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care.*, 34, 210-215.

Camhi, S. M. & Katzmarzyk, P. T. (2013a). Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int.J Obes.(Lond)*.

Camhi, S. M. & Katzmarzyk, P. T. (2013b). Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int.J.Obes.(Lond)*.

Carnethon, M. R., De Chavez, P. J., Biggs, M. L., Lewis, C. E., Pankow, J. S., Bertoni, A. G. et al. (2012). Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. *JAMA*, 308, 581-590.

Chittal, P., Babu, A. S., & Lavie, C. J. (2014). Obesity Paradox: Does Fat Alter Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD*.

Choi, K. M., Cho, H. J., Choi, H. Y., Yang, S. J., Yoo, H. J., Seo, J. A. et al. (2013). Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 79, 364-370.

Corley, D. A., Kubo, A., Levin, T. R., Block, G., Habel, L., Zhao, W. et al. (2007). Abdominal obesity and body mass index as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 133, 34-41.

Crosbie, E. J., Zwahlen, M., Kitchener, H. C., Egger, M., & Renehan, A. G. (2010). Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 19, 3119-3130.

Cuijpers, P. & Smit, F. (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect.Disord.*, 72, 227-236.

Czernichow, S., Kengne, A. P., Stamatakis, E., Hamer, M., & Batty, G. D. (2011a). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes.Rev*, 12, 680-687.

Czernichow, S., Kengne, A. P., Stamatakis, E., Hamer, M., & Batty, G. D. (2011b). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes.Rev*, 12, 680-687.

D'Adamo, E., Cali, A. M., Weiss, R., Santoro, N., Pierpont, B., Northrup, V. et al. (2010). Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care*, 33, 1817-1822.

Dalzell, C., Nigam, A., Juneau, M., Guilbeault, V., Latour, E., Mauriege, P. et al. (2014). Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals. *Can.J Cardiol.*, 30, 434-440.

de, W. L., Luppino, F., van, S. A., Penninx, B., Zitman, F., & Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.*, 178, 230-235.

DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am.J Physiol*, 237, E214-E223.

Deng, Y. & Scherer, P. E. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1212, E1-E19.

Denis, G. V. & Obin, M. S. (2013). 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol.Aspects Med.*, 34, 59-70.

Despres, J. P. (2012). What is "metabolically healthy obesity"?: from epidemiology to pathophysiological insights. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 97, 2283-2285.

Despres, J. P. & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444, 881-887.

Durward, C. M., Hartman, T. J., & Nickols-Richardson, S. M. (2012). All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes.*, 2012, 460321.

Dustan, H. P. (1985). Obesity and hypertension. *Ann.Intern.Med.*, 103, 1047-1049.

Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365, 1415-1428.

Eckel, R. H., Kahn, S. E., Ferrannini, E., Goldfine, A. B., Nathan, D. M., Schwartz, M. W. et al. (2011). Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care*, 34, 1424-1430.

Elia, M., Ritz, P., & Stubbs, R. J. (2000). Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin.Nutr.*, 54 Suppl 3, S92-103.

Elisha, B., Karelis, A. D., Imbeault, P., & Rabasa-Lhoret, R. (2010). Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. *Diabetes Metab*, 36, 319-321.

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M. I., Corella, D., Aros, F. et al. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N.Engl.J Med.*, 368, 1279-1290.

Fan, J., Song, Y., Chen, Y., Hui, R., & Zhang, W. (2013). Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int.J Cardiol.*, 168, 4761-4768.

Farrell, S. W., Fitzgerald, S. J., McAuley, P. A., & Barlow, C. E. (2010). Cardiorespiratory fitness, adiposity, and all-cause mortality in women. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 42, 2006-2012.

Feldman, P. J. & Steptoe, A. (2003). Psychosocial and socioeconomic factors associated with glycated hemoglobin in nondiabetic middle-aged men and women. *Health Psychol*, 22, 398-405.

Ferrannini, E., Natali, A., Bell, P., Cavallo-Perin, P., Lalic, N., & Mingrone, G. (1997). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin. Invest*, *100*, 1166-1173.

Ferrie, J. E., Kivimaki, M., Singh-Manoux, A., Shortt, A., Martikainen, P., Head, J. et al. (2009). Non-response to baseline, non-response to follow-up and mortality in the Whitehall II cohort. *Int.J Epidemiol*, *38*, 831-837.

Fielding, B. (2011). Tracing the fate of dietary fatty acids: metabolic studies of postprandial lipaemia in human subjects. *Proc.Nutr.Soc.*, *70*, 342-350.

Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J. et al. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, *377*, 557-567.

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, *307*, 491-497.

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kuczmarski, R. J., & Johnson, C. L. (1998). Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int.J Obes.Relat Metab Disord.*, *22*, 39-47.

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, *303*, 235-241.

Flegal, K. M., Graubard, B. I., Williamson, D. F., & Cooper, R. S. (2011). Reverse causation and illness-related weight loss in observational studies of body weight and mortality. *Am.J Epidemiol*, *173*, 1-9.

Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *309*, 71-82.

Ford, E. S. & Caspersen, C. J. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int.J Epidemiol*, *41*, 1338-1353.

Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin.Chem.*, *18*, 499-502.

Gariepy, G., Wang, J., Lesage, A. D., & Schmitz, N. (2010). The longitudinal association from obesity to depression: results from the 12-year National Population Health Survey. *Obesity.(Silver.Spring)*, *18*, 1033-1038.

Genelhu, V. A., Celoria, B. M., Duarte, S. F., Cabello, P. H., & Francischetti, E. A. (2009). Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type 2 diabetes. *Eur J Intern.Med.*, *20*, 289-295.

Genkinger, J. M., Spiegelman, D., Anderson, K. E., Bernstein, L., van den Brandt, P. A., Calle, E. E. et al. (2011). A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int.J Cancer*, *129*, 1708-1717.

Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, Safren SA: Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2398-2403, 2008

Guerre-Millo, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*, *30*, 13-19.

Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC.Public Health*, *9*, 88.

Hadaegh, F., Bozorgmanesh, M., Safarkhani, M., Khalili, D., & Azizi, F. (2011). "Predictability of body mass index for diabetes: affected by the presence of metabolic syndrome?". *BMC.Public Health*, *11*, 383.

Hamer, M., Batty, G. D., & Kivimaki, M. (2012). Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Mol.Psychiatry*, *17*, 940-945.

Hamer, M. & Stamatakis, E. (2012). Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *97*, 2482-2488.

Hankinson, A. L., Daviglus, M. L., Van, H. L., Chan, Q., Brown, I., Holmes, E. et al. (2013). Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity.(Silver.Spring)*, *21*, 637-643.

Hanley, A. J., Wagenknecht, L. E., D'Agostino, R. B., Jr., Zinman, B., & Haffner, S. M. (2003). Identification of subjects with insulin resistance and beta-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes*, *52*, 2740-2747.

Hartemink, N., Boshuizen, H. C., Nagelkerke, N. J., Jacobs, M. A., & van Houwelingen, H. C. (2006). Combining risk estimates from observational studies with different exposure cutpoints: a meta-analysis on body mass index and diabetes type 2. *Am.J Epidemiol*, *163*, 1042-1052.

Haslam, D. (2010). Obesity and diabetes: the links and common approaches. *Prim.Care Diabetes*, *4*, 105-112.

Haslam, D. W. & James, W. P. (2005). Obesity. *Lancet*, *366*, 1197-1209.

Hayes, L., Pearce, M. S., Firbank, M. J., Walker, M., Taylor, R., & Unwin, N. C. (2010). Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC.Public Health*, *10*, 723.

Hayes, M. G., Pluzhnikov, A., Miyake, K., Sun, Y., Ng, M. C., Roe, C. A. et al. (2007). Identification of type 2 diabetes genes in Mexican Americans through genome-wide association studies. *Diabetes*, *56*, 3033-3044.

Hinnouho, G. M., Czernichow, S., Dugravot, A., Batty, G. D., Kivimaki, M., & Singh-Manoux, A. (2013). Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality: Does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care*, *36*, 2294-2300.

Hong, H. C., Lee, J. S., Choi, H. Y., Yang, S. J., Yoo, H. J., Seo, J. A. et al. (2013). Liver enzymes and vitamin D levels in metabolically healthy but obese individuals: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*, *62*, 1305-1312.

Hosseinpahan, F., Barzin, M., Sheikholeslami, F., & Azizi, F. (2011). Effect of different obesity phenotypes on cardiovascular events in Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Am.J Cardiol.*, *107*, 412-416.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*, 860-867.

Huang, C. Q., Dong, B. R., Lu, Z. C., Yue, J. R., & Liu, Q. X. (2010). Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res.Rev*, *9*, 131-141.

Huang, Y., Yan, X., Zhu, M. J., McCormick, R. J., Ford, S. P., Nathanielsz, P. W. et al. (2010). Enhanced transforming growth factor-beta signaling and fibrogenesis in ovine fetal skeletal muscle of obese dams at late gestation. *Am.J Physiol Endocrinol.Metab*, *298*, E1254-E1260.

Hwang, L. C., Bai, C. H., Sun, C. A., & Chen, C. J. (2012). Prevalence of metabolically healthy obesity and its impacts on incidences of hypertension, diabetes and the metabolic syndrome in Taiwan. *Asia Pac.J Clin.Nutr.*, *21*, 227-233.

Iacobellis, G., Ribaldo, M. C., Zappaterreno, A., Iannucci, C. V., & Leonetti, F. (2005). Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes.Res.*, *13*, 1116-1122.

Ikezaki, A., Hosoda, H., Ito, K., Iwama, S., Miura, N., Matsuoka, H. et al. (2002). Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, *51*, 3408-3411.

Janiszewski, P. M. & Ross, R. (2010). Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*, *33*, 1957-1959.

Jean-Philippe Bastard & Bruno Fève (2013). In *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux* (pp. 325-336). France.

Jennings, C. L., Lambert, E. V., Collins, M., Joffe, Y., Levitt, N. S., & Goedecke, J. H. (2008a). Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity.(Silver.Spring)*, *16*, 1602-1609.

Jennings, C. L., Lambert, E. V., Collins, M., Joffe, Y., Levitt, N. S., & Goedecke, J. H. (2008b). Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women. *Obesity.(Silver.Spring)*, *16*, 1602-1609.

Jimenez, A., Perea, V., Corcelles, R., Moize, V., Lacy, A., & Vidal, J. (2013). Metabolic effects of bariatric surgery in insulin-sensitive morbidly obese subjects. *Obes.Surg.*, *23*, 494-500.

Jokela, M., Hamer, M., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., & Kivimaki, M. (2013). Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Mol.Psychiatry*.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, *444*, 840-846.

Kalantar-Zadeh, K., Horwich, T. B., Oreopoulos, A., Kovesdy, C. P., Younessi, H., Anker, S. D. et al. (2007). Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care*, *10*, 433-442.

Kalantar-Zadeh, K., Kilpatrick, R. D., Kuwae, N., & Wu, D. Y. (2005). Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif.*, *23*, 57-63.

Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Rittig, K., Machicao, F., Fritsche, A. et al. (2011). Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malign obesity. *Diabetologia*, *54*, 864-868.

Karelis, A. D. (2008). Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, *372*, 1281-1283.

Karelis, A. D., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2004a). Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*, *30*, 569-572.

Karelis, A. D., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2004b). Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*, *30*, 569-572.

Karelis, A. D., Faraj, M., Bastard, J. P., St-Pierre, D. H., Brochu, M., Prud'homme, D. et al. (2005). The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *90*, 4145-4150.

Karelis, A. D., Fontaine, J., Rabasa-Lhoret, R., Prud'homme, D., Doucet, E., Blanchard, C. et al. (2006). Psychosocial profile of the metabolically healthy but obese postmenopausal woman. *Diabetes Metab*, *32*, 90-91.

Karelis, A. D., Messier, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2008). Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, *51*, 1752-1754.

Karelis, A. D. & Rabasa-Lhoret, R. (2008). Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab*, *34*, 183-184.

Katzmarzyk, P. T., Church, T. S., & Blair, S. N. (2004). Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch.Intern.Med.*, *164*, 1092-1097.

Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int.J.Obes.(Lond)*, *32*, 1431-1437.

Kennedy, A. P., Shea, J. L., & Sun, G. (2009). Comparison of the classification of obesity by BMI vs. dual-energy X-ray absorptiometry in the Newfoundland population. *Obesity.(Silver.Spring)*, *17*, 2094-2099.

Kershaw, E. E. & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *89*, 2548-2556.

Khan, T., Muise, E. S., Iyengar, P., Wang, Z. V., Chandalia, M., Abate, N. et al. (2009). Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol.Cell Biol.*, *29*, 1575-1591.

Kim, C. H., Kim, H. K., Bae, S. J., Kim, E. H., & Park, J. Y. (2012). Independent impact of body mass index and metabolic syndrome on the risk of type 2 diabetes in Koreans. *Metab Syndr.Relat Disord.*, *10*, 321-325.

Kim, J., Song, T. J., Song, D., Lee, K. J., Kim, E. H., Lee, H. S. et al. (2014). Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is a Strong Predictor for Mortality in Patients With Acute Stroke. *Hypertension*.

Kim, J. Y., van de Wall, E., Laplante, M., Azzara, A., Trujillo, M. E., Hofmann, S. M. et al. (2007). Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin.Invest*, *117*, 2621-2637.

Kip, K. E., Marroquin, O. C., Kelley, D. E., Johnson, B. D., Kelsey, S. F., Shaw, L. J. et al. (2004). Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*, *109*, 706-713.

Kivimaki, M., Lawlor, D. A., Singh-Manoux, A., Batty, G. D., Ferrie, J. E., Shipley, M. J. et al. (2009a). Common mental disorder and obesity: insight from four repeat measures over 19 years: prospective Whitehall II cohort study. *BMJ*, *339*, b3765.

Kivimaki, M., Tabak, A. G., Batty, G. D., Singh-Manoux, A., Jokela, M., Akbaraly, T. N. et al. (2009b). Hyperglycemia, type 2 diabetes, and depressive symptoms: the British Whitehall II study. *Diabetes Care*, *32*, 1867-1869.

Kloting, N., Fasshauer, M., Dietrich, A., Kovacs, P., Schon, M. R., Kern, M. et al. (2010). Insulin-sensitive obesity. *Am.J Physiol Endocrinol.Metab*, *299*, E506-E515.

Koenigsberg, H. W., Teicher, M. H., Mitropoulou, V., Navalta, C., New, A. S., Trestman, R. et al. (2004). 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr.Res.*, *38*, 503-511.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*, 656-660.

Koster, A., Stenholm, S., Alley, D. E., Kim, L. J., Simonsick, E. M., Kanaya, A. M. et al. (2010). Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity.(Silver.Spring)*, *18*, 2354-2361.

Kotsis, V. T., Stabouli, S. V., Papamichael, C. M., & Zakopoulos, N. A. (2006). Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries. *Obesity.(Silver.Spring)*, *14*, 1708-1715.

Kramer, C. K., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2013). Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann.Intern.Med.*, *159*, 758-769.

Kress, A. M., Peterson, M. R., & Hartzell, M. C. (2006). Association between obesity and depressive symptoms among U.S. Military active duty service personnel, 2002. *J Psychosom.Res.*, *60*, 263-271.

Kuk, J. L. & Ardern, C. I. (2009). Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care*, *32*, 2297-2299.

Kyrou, I., Chrousos, G. P., & Tsigos, C. (2006). Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *1083*, 77-110.

LaMonte, M. J., Barlow, C. E., Jurca, R., Kampert, J. B., Church, T. S., & Blair, S. N. (2005). Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*, *112*, 505-512.

Larson-Meyer, D. E., Newcomer, B. R., Ravussin, E., Volaufova, J., Bennett, B., Chalew, S. et al. (2011). Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia*, *54*, 869-875.

Larsson, S. C. & Wolk, A. (2007a). Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int.J Cancer*, *121*, 1564-1570.

Larsson, S. C. & Wolk, A. (2007b). Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br.J Cancer*, *96*, 1457-1461.

Larsson, S. C. & Wolk, A. (2008). Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int.J Cancer*, *122*, 1418-1421.

Lavie, C. J., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am.Coll.Cardiol.*, *53*, 1925-1932.

Lawlor, D. A., Hart, C. L., Hole, D. J., Gunnell, D., & Davey, S. G. (2007). Body mass index in middle life and future risk of hospital admission for psychoses or depression: findings from the Renfrew/Paisley study. *Psychol Med.*, *37*, 1151-1161.

Lee, D. C., Sui, X., Church, T. S., Lee, I. M., & Blair, S. N. (2009). Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, *32*, 257-262.

Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, *380*, 219-229.

Lee, J. W., Lee, H. R., Shim, J. Y., Im, J. A., Kim, S. H., Choi, H. et al. (2007). Viscerally obese women with normal body weight have greater brachial-ankle pulse wave velocity than nonviscerally obese women with excessive body weight. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, *66*, 572-578.

Lee, S. Y. & Gallagher, D. (2008). Assessment methods in human body composition. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care*, *11*, 566-572.

Lemmens, H. J., Brodsky, J. B., & Bernstein, D. P. (2005). Estimating ideal body weight--a new formula. *Obes.Surg.*, *15*, 1082-1083.

Le PA, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, Goldberg M, Zins M, Czernichow S: Association between dietary patterns and depressive symptoms over time: a 10-year follow-up study of the GAZEL cohort. *PLoS One* 7:e51593, 2012

Licht, C. M., Vreeburg, S. A., van Reedt Dortland, A. K., Giltay, E. J., Hoogendijk, W. J., DeRijk, R. H. et al. (2010). Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin.Endocrinol.Metab*, *95*, 2458-2466.

Lidfeldt, J., Nyberg, P., Nerbrand, C., Samsioe, G., Schersten, B., & Agardh, C. D. (2003). Socio-demographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes.Metab*, *5*, 106-112.

Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H. et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *380*, 2224-2260.

Lipsitz, S. R., Kim, K., & Zhao, L. (1994). Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Stat.Med.*, *13*, 1149-1163.

Lopez-Garcia, E., Guallar-Castillon, P., Leon-Munoz, L., & Rodriguez-Artalejo, F. (2013). Prevalence and determinants of metabolically healthy obesity in Spain. *Atherosclerosis*, *231*, 152-157.

Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. et al. (2010a). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch.Gen.Psychiatry*, *67*, 220-229.

Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W. et al. (2010b). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch.Gen.Psychiatry*, *67*, 220-229.

Lynch, L. A., O'Connell, J. M., Kwasnik, A. K., Cawood, T. J., O'Farrelly, C., & O'Shea, D. B. (2009). Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity.(Silver.Spring)*, *17*, 601-605.

Magkos, F., Fabbrini, E., Mohammed, B. S., Patterson, B. W., & Klein, S. (2010). Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity.(Silver.Spring)*, *18*, 1510-1515.

Malik, V. S., Popkin, B. M., Bray, G. A., Despres, J. P., & Hu, F. B. (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, *121*, 1356-1364.

Mancia, G., Bousquet, P., Elghozi, J. L., Esler, M., Grassi, G., Julius, S. et al. (2007). The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.*, *25*, 909-920.

Manson, J. E., Greenland, P., LaCroix, A. Z., Stefanick, M. L., Mouton, C. P., Oberman, A. et al. (2002). Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N.Engl.J Med.*, *347*, 716-725.

Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Hankinson, S. E. et al. (1995). Body weight and mortality among women. *N.Engl.J Med.*, *333*, 677-685.

Marini, M. A., Frontoni, S., Succurro, E., Arturi, F., Fiorentino, T. V., Sciacqua, A. et al. (2013). Differences in insulin clearance between metabolically healthy and unhealthy obese subjects. *Acta Diabetol.*

Marini, M. A., Succurro, E., Frontoni, S., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Lauro, R. et al. (2007). Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care*, *30*, 2145-2147.

Marmot, M. & Brunner, E. (2005). Cohort Profile: The Whitehall II study. *Int J Epidemiol.*, *34*, 251-256.

Marques-Vidal, P., Velho, S., Waterworth, D., Waeber, G., von, K. R., & Vollenweider, P. (2012). The association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used. *Eur J Clin.Nutr.*, *66*, 426-435.

Mathers, C. D. & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS.Med.*, *3*, e442.

Matsuda, M. & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, *22*, 1462-1470.

Matsumoto, A. M. (2002). Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.*, 57, M76-M99.

Matsuzawa, Y. (2010). Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr.Pharm.Des*, 16, 1896-1901.

Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.

McAuley, K. A., Williams, S. M., Mann, J. I., Goulding, A., Chisholm, A., Wilson, N. et al. (2002). Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 25, 445-452.

McAuley, P., Myers, J., Abella, J., & Froelicher, V. (2007). Body mass, fitness and survival in veteran patients: another obesity paradox? *Am.J Med.*, 120, 518-524.

McAuley, P. A., Kokkinos, P. F., Oliveira, R. B., Emerson, B. T., & Myers, J. N. (2010). Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin.Proc.*, 85, 115-121.

McLaughlin, T., Sherman, A., Tsao, P., Gonzalez, O., Yee, G., Lamendola, C. et al. (2007). Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia*, 50, 1707-1715.

Mechanick, J. I., Youdim, A., Jones, D. B., Garvey, W. T., Hurley, D. L., McMahon, M. M. et al. (2013). Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity.(Silver.Spring)*, 21 Suppl 1, S1-27.

Meigs, J. B., Wilson, P. W., Fox, C. S., Vasan, R. S., Nathan, D. M., Sullivan, L. M. et al. (2006). Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 91, 2906-2912.

Melchior, M., Chastang, J. F., Leclerc, A., Ribet, C., & Rouillon, F. (2010). Low socioeconomic position and depression persistence: longitudinal results from the GAZEL cohort study. *Psychiatry Res.*, 177, 92-96.

Messier, V., Karelis, A. D., Prud'homme, D., Primeau, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2010a). Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity.(Silver.Spring)*, 18, 911-917.

Messier, V., Karelis, A. D., Robillard, M. E., Bellefeuille, P., Brochu, M., Lavoie, J. M. et al. (2010b). Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism*, 59, 20-24.

Mezuk, B., Eaton, W. W., Albrecht, S., & Golden, S. H. (2008). Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 31, 2383-2390.

Morkedal, B., Vatten, L. J., Romundstad, P. R., Laugsand, L. E., & Janszky, I. (2013). Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals. The HUNT Study, Norway. *J Am.Coll.Cardiol.*

Mount, J. N., Kearney, E. M., Rosseneu, M., & Slavin, B. M. (1988). Immunoturbidimetric assays for serum apolipoproteins A1 and B using Cobas Bio centrifugal analyser. *J Clin.Pathol.*, 41, 471-474.

Muscelli, E., Camastra, S., Gastaldelli, A., Natali, A., Masoni, A., Pecori, N. et al. (1998). Influence of duration of obesity on the insulin resistance of obese non-diabetic patients. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.*, 22, 262-267.

Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. (2000). Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1111-1118.

Ning, Y., Wang, L., & Giovannucci, E. L. (2010). A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes.Rev*, 11, 19-30.

Nordestgaard, B. G., Palmer, T. M., Benn, M., Zacho, J., Tybjaerg-Hansen, A., Davey, S. G. et al. (2012). The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS.Med.*, 9, e1001212.

O'Connell, J., Lynch, L., Hogan, A., Cawood, T. J., & O'Shea, D. (2011). Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 96, E680-E684.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2013). Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS.Data Brief.*, 1-8.

Ogorodnikova, A. D., Kim, M., McGinn, A. P., Muntner, P., Khan, U., & Wildman, R. P. (2012). Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity.(Silver.Spring)*, 20, 651-659.

Oreopoulos, A., Kalantar-Zadeh, K., Sharma, A. M., & Fonarow, G. C. (2009). The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. *Clin.Geriatr.Med.*, 25, 643-59, viii.

Oreopoulos, A., Padwal, R., Kalantar-Zadeh, K., Fonarow, G. C., Norris, C. M., & McAlister, F. A. (2008a). Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am.Heart J*, 156, 13-22.

Oreopoulos, A., Padwal, R., Norris, C. M., Mullen, J. C., Pretorius, V., & Kalantar-Zadeh, K. (2008b). Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity.(Silver.Spring)*, 16, 442-450.

Ortega, F. B., Lee, D. C., Katzmarzyk, P. T., Ruiz, J. R., Sui, X., Church, T. S. et al. (2013). The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*, 34, 389-397.

Pai, M. P. & Paloucek, F. P. (2000). The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann.Pharmacother.*, 34, 1066-1069.

Pajunen, P., Kotronen, A., Korpi-Hyovalti, E., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Oksa, H., Niskanen, L. et al. (2011). Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC.Public Health*, 11, 754.

Pan, A., Sun, Q., Czernichow, S., Kivimaki, M., Okereke, O. I., Lucas, M. et al. (2012). Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int.J Obes.(Lond)*, 36, 595-602.

Park, J., Kim, S. H., Cho, G. Y., Baik, I., Kim, N. H., Lim, H. E. et al. (2011). Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens.*, 29, 1765-1772.

Pasarica, M., Gowronska-Kozak, B., Burk, D., Remedios, I., Hymel, D., Gimble, J. et al. (2009). Adipose tissue collagen VI in obesity. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 94, 5155-5162.

Peppas, M., Koliaki, C., Boutati, E., Garoflos, E., Papaefstathiou, A., Siafakas, N. et al. (2014). Association of lean body mass with cardiometabolic risk factors in healthy postmenopausal women. *Obesity.(Silver.Spring)*, 22, 828-835.

Peppas, M., Koliaki, C., Papaefstathiou, A., Garoflos, E., Katsilambros, N., Raptis, S. A. et al. (2013). Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. *Obesity.(Silver.Spring)*, 21, 1807-1814.

Perreault, M., Zulyniak, M. A., Badoud, F., Stephenson, S., Badawi, A., Buchholz, A. et al. (2014). A distinct fatty acid profile underlies the reduced inflammatory state of metabolically healthy obese individuals. *PLoS.One.*, 9, e88539.

Phillips, C. M., Dillon, C., Harrington, J. M., McCarthy, V. J., Kearney, P. M., Fitzgerald, A. P. et al. (2013). Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS.One.*, 8, e76188.

Phillips, C. M. & Perry, I. J. (2013). Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin.Endocrinol.Metab*, 98, E1610-E1619.

Prentice, A. M. (2006). The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int.J Epidemiol*, 35, 93-99.

Prentice, A. M. & Jebb, S. A. (2001). Beyond body mass index. *Obes.Rev*, 2, 141-147.

Primeau, V., Coderre, L., Karelis, A. D., Brochu, M., Lavoie, M. E., Messier, V. et al. (2011). Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int.J Obes.(Lond)*, 35, 971-981.

Puhl, R. M. & Heuer, C. A. (2010). Obesity stigma: important considerations for public health. *Am.J Public Health*, 100, 1019-1028.

Radloff LS (1977). A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 385-401.

Rampersaud, E., Damcott, C. M., Fu, M., Shen, H., McArdle, P., Shi, X. et al. (2007). Identification of novel candidate genes for type 2 diabetes from a genome-wide association scan in the Old Order Amish: evidence for replication from diabetes-related quantitative traits and from independent populations. *Diabetes*, *56*, 3053-3062.

Reaven, G. (2005). All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. *Diab.Vasc.Dis.Res.*, *2*, 105-112.

Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D. (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*, *335*, 1134.

Renahan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, *371*, 569-578.

Rey-Lopez, J. P., de Rezende, L. F., Pastor-Valero, M., & Tess, B. H. (2014). The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes.Rev.*

Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., Ascherio, A., Spiegelman, D., Colditz, G. A. et al. (1995). Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am.J Epidemiol*, *141*, 1117-1127.

Rose, G., Hamilton, P. S., Keen, H., Reid, D. D., McCartney, P., & Jarrett, R. J. (1977). Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet*, *1*, 105-109.

Rosengren, A., Hawken, S., Ounpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W. A. et al. (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, *364*, 953-962.

Ross, C. E. (1994). Overweight and depression. *J Health Soc.Behav.*, *35*, 63-79.

Rutkowski, J. M., Davis, K. E., & Scherer, P. E. (2009). Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J*, *276*, 5738-5746.

Sakakura, K., Hoshida, S., Ishikawa, J., Momomura, S., Kawakami, M., Shimada, K. et al. (2008). Association of body mass index with cognitive function in elderly hypertensive Japanese. *Am.J Hypertens.*, *21*, 627-632.

Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E. L., Kohl, H. W., III, Haskell, W., & Lee, I. M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, *124*, 789-795.

Schmidt, D. S. & Salahudeen, A. K. (2007). Obesity-survival paradox-still a controversy? *Semin.Dial.*, *20*, 486-492.

Shahar, E. (2009). The association of body mass index with health outcomes: causal, inconsistent, or confounded? *Am.J Epidemiol*, 170, 957-958.

Shin, M. J., Hyun, Y. J., Kim, O. Y., Kim, J. Y., Jang, Y., & Lee, J. H. (2006a). 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.(Lond)*, 30, 1529-1534.

Shin, M. J., Hyun, Y. J., Kim, O. Y., Kim, J. Y., Jang, Y., & Lee, J. H. (2006b). 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.(Lond)*, 30, 1529-1534.

Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *J Clin.Invest*, 116, 1793-1801.

Sims, E. A. (2001). Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*, 50, 1499-1504.

Soriguer, F., Gutierrez-Repiso, C., Rubio-Martin, E., Garcia-Fuentes, E., Almaraz, M. C., Colomo, N. et al. (2013). Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 98, 2318-2325.

Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O. et al. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453, 783-787.

Speakman, J. R. (2013). Evolutionary perspectives on the obesity epidemic: adaptive, maladaptive, and neutral viewpoints. *Annu.Rev Nutr.*, 33, 289-317.

Spencer, M., Yao-Borengasser, A., Unal, R., Rasouli, N., Gurley, C. M., Zhu, B. et al. (2010). Adipose tissue macrophages in insulin-resistant subjects are associated with collagen VI and fibrosis and demonstrate alternative activation. *Am.J Physiol Endocrinol.Metab*, 299, E1016-E1027.

St-Pierre, A. C., Cantin, B., Mauriege, P., Bergeron, J., Dagenais, G. R., Despres, J. P. et al. (2005). Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ.*, 172, 1301-1305.

St-Pierre, D. H., Bastard, J. P., Coderre, L., Brochu, M., Karelis, A. D., Lavoie, M. E. et al. (2007). Association of acylated ghrelin profiles with chronic inflammatory markers in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. *Eur J Endocrinol.*, 157, 419-426.

St-Pierre, D. H., Karelis, A. D., Cianflone, K., Conus, F., Mignault, D., Rabasa-Lhoret, R. et al. (2004). Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 5993-5997.

Stefan, N., Haring, H. U., Hu, F. B., & Schulze, M. B. (2013). Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 1, 152-162.

Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K. et al. (2008). Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch.Intern.Med.*, *168*, 1609-1616.

Stevens, J., Cai, J., Evenson, K. R., & Thomas, R. (2002). Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am.J Epidemiol*, *156*, 832-841.

Succurro, E., Marini, M. A., Frontoni, S., Hribal, M. L., Andreozzi, F., Lauro, R. et al. (2008). Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity.(Silver.Spring)*, *16*, 1881-1886.

Sui, X., LaMonte, M. J., Laditka, J. N., Hardin, J. W., Chase, N., Hooker, S. P. et al. (2007). Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA*, *298*, 2507-2516.

Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin.Invest*, *121*, 2094-2101.

Sundstrom, J., Riserus, U., Byberg, L., Zethelius, B., Lithell, H., & Lind, L. (2006). Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*, *332*, 878-882.

Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L. et al. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*, *378*, 804-814.

Szendroedi, J. & Roden, M. (2009). Ectopic lipids and organ function. *Curr.Opin.Lipidol.*, *20*, 50-56.

Tabak, A. G., Jokela, M., Akbaraly, T. N., Brunner, E. J., Kivimaki, M., & Witte, D. R. (2009). Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*, *373*, 2215-2221.

Thomsen, M. & Nordestgaard, B. G. (2014a). Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern.Med.*, *174*, 15-22.

Thomsen, M. & Nordestgaard, B. G. (2014b). Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern.Med.*, *174*, 15-22.

Toss, F., Wiklund, P., Franks, P. W., Eriksson, M., Gustafson, Y., Hallmans, G. et al. (2011). Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke. *Int.J Obes.(Lond)*, *35*, 1427-1432.

Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A. M., & Pajak, A. (1994). Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, *90*, 583-612.

Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P. et al. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N.Engl.J Med.*, 344, 1343-1350.

Ukkola, O. (2005). Ghrelin and the metabolic balance. *J Endocrinol.Invest*, 28, 849-852.

Van der Kooy, K., van, H. H., Marwijk, H., Marten, H., Stehouwer, C., & Beekman, A. (2007). Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int.J Geriatr.Psychiatry*, 22, 613-626.

van der, A. D., Nooyens, A. C., van Duijnhoven, F. J., Verschuren, M. M., & Boer, J. M. (2014). All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: The EPIC-MORGEN study. *Obesity.(Silver.Spring)*, 22, 557-564.

Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444, 875-880.

van Vliet-Ostaptchouk, J. V., Nuotio, M. L., Slagter, S. N., Doiron, D., Fischer, K., Foco, L. et al. (2014). The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC.Endocr.Disord.*, 14, 9.

Velho, S., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Marques-Vidal, P. (2010a). Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin.Nutr.*, 64, 1043-1051.

Velho, S., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Marques-Vidal, P. (2010b). Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin.Nutr.*, 64, 1043-1051.

Voulgari, C., Tentolouris, N., Dilaveris, P., Tousoulis, D., Katsilambros, N., & Stefanadis, C. (2011). Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am.Coll.Cardiol.*, 58, 1343-1350.

Wadden, T. A., Volger, S., Sarwer, D. B., Vetter, M. L., Tsai, A. G., Berkowitz, R. I. et al. (2011). A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N.Engl.J Med.*, 365, 1969-1979.

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

Walker, A. R., Adam, F., & Walker, B. F. (2001). World pandemic of obesity: the situation in Southern African populations. *Public Health*, 115, 368-372.

Wang, F., Deeney, J. T., & Denis, G. V. (2013). Brd2 gene disruption causes "metabolically healthy" obesity: epigenetic and chromatin-based mechanisms that uncouple obesity from type 2 diabetes. *Vitam.Horm.*, 91, 49-75.

Wang, F., Liu, H., Blanton, W. P., Belkina, A., Lebrasseur, N. K., & Denis, G. V. (2010). Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes. *Biochem.J*, 425, 71-83.

Wang, Y., Chen, X., Song, Y., Caballero, B., & Cheskin, L. J. (2008). Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.*, 73, 19-33.

Weintraub, W. S., Daniels, S. R., Burke, L. E., Franklin, B. A., Goff, D. C., Jr., Hayman, L. L. et al. (2011). Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 124, 967-990.

Weiss, R., Taksali, S. E., Dufour, S., Yeckel, C. W., Papademetris, X., Cline, G. et al. (2005). The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 90, 3731-3737.

Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J. et al. (2009). Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 373, 1083-1096.

Wiklund, P., Toss, F., Jansson, J. H., Eliasson, M., Hallmans, G., Nordstrom, A. et al. (2010). Abdominal and gynoid adipose distribution and incident myocardial infarction in women and men. *Int.J Obes.(Lond)*, 34, 1752-1758.

Wildman, R. P., McGinn, A. P., Lin, J., Wang, D., Muntner, P., Cohen, H. W. et al. (2011). Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. metabolic abnormalities. *Obesity.(Silver.Spring)*, 19, 853-860.

Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J. et al. (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch.Intern.Med.*, 168, 1617-1624.

Willett, W. C., Hu, F. B., & Thun, M. (2013). Overweight, obesity, and all-cause mortality. *JAMA*, 309, 1681.

Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G. et al. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 86, 5992.

Yang, Y., Dong, J., Sun, K., Zhao, L., Zhao, F., Wang, L. et al. (2013). Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int.J Cancer*, 132, 1162-1169.

Yau, P. L., Javier, D. C., Ryan, C. M., Tsui, W. H., Ardekani, B. A., Ten, S. et al. (2010). Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 53, 2298-2306.

You, T., Ryan, A. S., & Nicklas, B. J. (2004). The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 5517-5522.

Zheng, W., McLerran, D. F., Rolland, B., Zhang, X., Inoue, M., Matsuo, K. et al. (2011). Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N.Engl.J Med.*, 364, 719-729.

Annexes

Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality

Does the definition of metabolic health matter?

GUY-MARINO HINNOUHO, MD, MSc^{1,2}
SÉBASTIEN CZERNICHOV, MD, PHD^{1,2,3}
ALINE DUGRAVOT, MSc^{1,2}

G. DAVID BATTY, PHD⁴
MIKA KIVIMAKI, PHD⁴
ARCHANA SINGH-MANOUX, PHD^{1,2,4,5}

OBJECTIVE—To assess the association of a “metabolically healthy obese” phenotype with mortality using five definitions of metabolic health.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—Adults ($n = 5,269$; 71.7% men) aged 39–62 years in 1991 through 1993 provided data on BMI and metabolic health, defined using data from the Adult Treatment Panel-III (ATP-III); criteria from two studies; and the Matsuda and homeostasis model assessment (HOMA) indices. Cross-classification of BMI categories and metabolic status (healthy/unhealthy) created six groups. Cox proportional hazards regression models were used to analyze associations with all-cause and cardiovascular disease (CVD) mortality during a median follow-up of 17.7 years.

RESULTS—A total of 638 individuals (12.1% of the cohort) were obese, of whom 9–41% were metabolically healthy, depending on the definition. Regardless of the definition, compared with metabolically healthy, normal-weight individuals, both the metabolically healthy obese (hazard ratios [HRs] ranged from 1.81 [95% CI 1.16–2.84] for ATP-III to 2.30 [1.13–4.70] for the Matsuda index) and the metabolically abnormal obese (HRs ranged from 1.57 [1.08–2.28] for the Matsuda index to 2.05 [1.44–2.92] for criteria defined in a separate study) had an increased risk of mortality. The only exception was the lack of excess risk using the HOMA criterion for the metabolically healthy obese (1.08; 0.67–1.74). Among the obese, the risk of mortality did not vary as a function of metabolic health apart from when using the HOMA criterion (1.93; 1.15–3.22). Similar results were obtained for cardiovascular mortality.

CONCLUSIONS—For most definitions of metabolic health, both metabolically healthy and unhealthy obese patients carry an elevated risk of mortality.

Diabetes Care 36:2294–2300, 2013

Obesity is a major public health problem that has reached epidemic proportions worldwide (1). It is associated with numerous metabolic and cardiovascular disturbances such as insulin resistance, type 2 diabetes, hypertension, and dyslipidemia (2–5). However, these cardiometabolic abnormalities are not found in all obese people (6,7), as evidenced by the occurrence of a subset of apparently healthy obese subjects referred

to as metabolically healthy obese (MHO) (8,9). Several studies have confirmed the existence of MHO individuals (10–16), accounting for as much as 40% of the obese population. MHO individuals display a favorable metabolic profile, characterized by high levels of insulin sensitivity, a low prevalence of hypertension, and a favorable lipid and inflammation profile.

The long-term health consequences of obesity among those who are metabolically

healthy remain unclear. Obesity is known to carry an elevated risk of mortality (17), but few studies have examined associations of the MHO phenotype with mortality, and the evidence from these studies is mixed. In general population samples from Scotland and England, MHO individuals were not at increased risk of all-cause and cardiovascular disease (CVD) mortality compared with healthy nonobese individuals (18), a finding replicated in an Italian study of obesity and insulin sensitivity (19). However, overweight and obese individuals without the metabolic syndrome had an increased risk of mortality compared with normal-weight individuals without the metabolic syndrome in a Swedish cohort of middle-aged men (20). Furthermore, in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey III (21), metabolically healthy and abnormal obese individuals had similar elevations in mortality risk compared with metabolically healthy, normal-weight subjects. Several factors may have contributed to these inconsistencies. The comparison group varies when estimating risk of mortality in the MHO phenotype; risk is compared either with metabolically healthy nonobese (18,19) or metabolically healthy, normal-weight people (20,21). Another difference between the studies is that metabolic health is defined in different ways, with little consensus on how best to define it. Therefore, the objective of the current study is to assess whether there is consistency in the association of the MHO phenotype with all-cause and CVD mortality using different definitions of metabolic health and reference groups.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Participants

Data were drawn from the Whitehall II cohort, established in 1985 as a longitudinal study among 10,308 (6,895 male and 3,413 female) U.K. government employees (i.e., civil servants) (22). All civil servants aged 35–55 years in 20 London-based departments were invited

From ¹INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Hôpital Paul Brousse, Villejuif Cedex, France; the ²University Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France; the ³Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Department of Nutrition, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France; the ⁴Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, U.K.; and the ⁵Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Péline, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France.

Corresponding author: Guy-Marino Hinnouho, guy-marino.hinnouho@inserm.fr.

Received 16 August 2012 and accepted 6 February 2013.

DOI: 10.2337/dc12-1654

This article contains Supplementary Data online at <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/dc12-1654/-/DC1>.

© 2013 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.

to participate by letter; 73% agreed. The baseline examination (phase 1) took place from 1985 to 1988 and involved a clinical examination and a self-administered questionnaire. Subsequent phases of data collection alternated between postal questionnaire alone (phases 2 [1988–1990], 4 [1995–1996], 6 [2001], and 8 [2006]) and postal questionnaire accompanied by a clinical examination (phases 3 [1991–1993], 5 [1997–1999], 7 [2002–2004] and 9 [2007–2009]). Data on metabolic factors for the current study were drawn from phase 3, considered the “baseline” for the purpose of these analyses. All participants provided written consent and the University College of London ethics committee approved the study.

Baseline measurements

BMI. With the patients in only underwear, weight was measured to the nearest 0.1 kg on digital Soehnle electronic scales (Leifheit AS, Nassau, Germany). With the participant standing erect in bare feet with the head in the Frankfurt plane, height was measured to the nearest 1 mm using a stadiometer. Reproducibility of measurements over 1 month (correlation coefficient = between-subject variability/[total between + within subject variability]), undertaken for 331 participants, was 0.99 for both weight and height. BMI was calculated by dividing weight (in kilograms) by height (in meters squared) and categorized using the World Health Organization classification (23): underweight, <18.5 kg/m²; standard weight, 18.5–24.9 kg/m²; overweight, 25–29.9 kg/m²; and obese, ≥30 kg/m², with the <18.5 category (*n* = 80) removed from the analysis.

Metabolic health factors. We used standard operating protocols to measure the various components to define metabolic status. Blood pressure was measured twice in the sitting position after 5 min of rest with a Hawksley random-zero sphygmomanometer (Lynjay Services Ltd, Worthing, U.K.). The average of the two readings was considered the measured blood pressure. Venous blood was taken in the fasting state or at least 5 h after a light, fat-free breakfast before undergoing a 2-h, 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). Serum for lipid analyses was refrigerated at –4°C and assayed within 72 h. HDL-cholesterol (HDL-c) was measured by precipitating non-HDL-c with dextran sulfate–magnesium chloride using a centrifuge and measuring cholesterol in the supernatant. Serum triglyceride was

determined by enzymatic colorimetric method (glycerol-3-phosphate oxidase/phenol and aminophenazone [GPO-PAP]). The concentration of LDL-cholesterol (LDL-c) was calculated using the Friedewald formula when serum triglycerides were lower than 4.5 mmol/L. Blood glucose was measured using the glucose oxidase method (24) (YSI Model 2300 STAT PLUS Analyzer; YSI Corporation, Yellow Springs, OH) (mean coefficient of variation, 2.9–3.3%). Insulin was measured by radioimmunoassay using polyclonal guinea pig antiserum at age 49 years and by double antibody enzyme-linked immunosorbant assay at age 61 years. Homeostasis model assessment (HOMA) of insulin resistance (HOMA-IR) calculation was based on model-derived estimates (rather than linear approximations) using the HOMA2 calculator version 2.2

$$10,000/\sqrt{[(\text{fasting glucose} \times \text{fasting insulin}) \times (\text{mean glucose} \times \text{mean insulin during OGTT})]}$$

(<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php>, Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Oxford, U.K.) (25,26). C-reactive protein (CRP) was measured in serum stored at –80°C using a high-sensitivity immunonephelometric assay in a BN ProSpec nephelometer (Dade Behring, Deerfield, IL). Names of medications as provided by the participants were coded using the British National Formulary to identify antihypertensive and lipid-lowering drugs and medication for diabetes.

Cross-classification of BMI and metabolic status. We used five definitions to cross-classify individuals: the Adult Treatment Panel-III (ATP-III) definition of metabolic syndrome (27), Wildman criterion (12), Karelis criterion (28), the OGTT derived from the Matsuda index (13,29) and the HOMA index (11) (Supplementary Table 1).

The ATP-III definition (27) of metabolic normality required individuals to have one or none of the following components (waist circumference criterion was not used because of collinearity with BMI): triglycerides ≥1.7 mmol/L or use of lipid-lowering drugs, systolic blood pressure ≥130 mmHg or diastolic blood pressure ≥85 mmHg or use of antihypertensive drugs, glucose ≥5.6 mmol/L or use of medications for diabetes, and HDL-c <1.04 mmol/L for men and <1.29 mmol/L for women.

Participants were considered metabolically healthy by Wildman criterion (12) if they had one or none of the following components: blood pressure ≥130/85 mmHg or use of antihypertensive drugs, triglycerides ≥1.7 mmol/L or use of lipid-lowering drugs, fasting glucose ≥5.6 mmol/L or use of medications for diabetes, HOMA-IR above the 90th percentile among all participants, CRP above the 90th percentile among all participants, and HDL-c <1.3 mmol/L.

Karelis criterion (28) required metabolically healthy subjects to have 4 of 5 of the following components: triglycerides ≤1.7 mmol/L or use of lipid-lowering drugs, HDL-c ≥1.3 mmol/L, LDL-c ≤2.6 mmol/L, HOMA ≤2.7, and CRP ≤3.0 mg/L.

The Matsuda index (13,29) was calculated as follows:

Mean glucose and mean insulin were obtained using the average glucose and insulin levels, respectively, from the OGTT. The Matsuda index was divided into quartiles, and subjects were classified as metabolically healthy if they belonged to the upper quartile of this index (≥186.16 for men and ≥157.68 for women).

The HOMA index (11) was divided into quartiles, and participants were classified as metabolically healthy if they belonged to the three lower quartiles (≤1.70 for men and ≤1.52 for women) of this index.

We used these definitions alongside data on BMI to create six phenotypes: metabolically healthy, normal weight (MH-NW); metabolically healthy overweight; MHO; metabolically abnormal, normal weight; metabolically abnormal overweight; and metabolically abnormal obese (MAO).

Covariates. Sociodemographic covariates included age, sex, occupational position, ethnicity (white vs. nonwhite), and marital status (single, married/cohabiting, divorced, widowed). Occupational position is a three-level variable representing high (administrative), intermediate (professional or executive), and low (clerical or support) grades. This measure is a comprehensive marker of socioeconomic circumstances and is related to salary, social status, and level of responsibility at work (22). Behavioral measures included smoking status (never, current, or ex-smoker);

alcohol intake (assessed via questions about the number of alcoholic drinks consumed in the past 7 days and categorized as no alcohol [none or <1 unit/week], moderate drinker [1–14 units/week for women and 1–21 units/week for men], heavy drinker [>14 units for women and >21 units for men]); physical activity (categorized as active [≥ 2.5 h/week of moderate or ≥ 1 h/week of vigorous physical activity], inactive [< 1 h/week of moderate and < 1 h/week of vigorous physical activity], or moderately active [not active or inactive]); and consumption of fruits and vegetables (assessed using the question, “How often do you eat fresh fruits or vegetables?”; responses were given on a two-point scale: ≥ 1 fruit or vegetable/day, or < 1 fruit or vegetable/day). Missing data on covariates during phase 3 (1991–1993; $< 1\%$) were replaced with data from the phase immediately before or after that phase.

Mortality follow-up

Study members are linked to the National Health Services death and electronic patient records with the use of a National Health Services identification number. A total of 10,297 participants (99.9%) were traced successfully and have been followed through these registers. Mortality data, which included the cause of death, were available through the National Health Services Central Registry until 31 January 2010. We also examined CVD mortality (ICD-9: 390.0–458.9; ICD-10: I00–I99).

Statistical analysis

Analyses were undertaken using STATA 11 software. The characteristics of the sample are presented as mean \pm SD or percentage, as appropriate, by BMI category and for the obese as a function of metabolic health using the ATP-III definition. We used ANOVA to test for differences in baseline characteristics between groups for continuous variables and the χ^2 test for dichotomous measures.

Cox proportional-hazard regression models with follow-up period as the time scale were used to examine the relationship between BMI category/metabolic phenotypes (using the five definitions mentioned earlier) and mortality. The proportional hazards assumptions were confirmed by Schoenfeld tests. The analytic sample comprised 331 South Asian and 200 black participants. The interaction term between ethnicity and BMI/metabolic status phenotypes suggested no differences across ethnic groups (P for interaction

≥ 0.10 and ≤ 0.56). Similarly, the interaction term for sex revealed no differences between men and women (P for interaction ≥ 0.11 and ≤ 0.59). This allowed us to combine ethnic groups and men and women in the analysis. In the first set of analyses, we used the MH-NW category as the reference. Hazard ratios (HRs) and 95% CIs were adjusted sequentially for age and sex (data not shown) and then adjusted further for occupational position, ethnicity, marital status, smoking status, alcohol intake, physical activity, and fruit and vegetable consumption. We then ran a second set of analyses, stratified by BMI category, to allow us to compare the risk of mortality as a function of metabolic health status in each strata of BMI. The metabolically healthy group within each BMI category was the reference in these analyses. Both sets of analyses were repeated with CVD mortality as the outcome.

In sensitivity analyses we repeated the analyses after replacing occupational position with education and excluding all deaths that occurred in the first 5 years of follow-up to take into account possible effects of reverse causation as an explanation of our findings. We also replicated analyses using absolute rates of mortality and finally using non-CVD mortality as an outcome.

RESULTS—A total of 8,223 participants attended the clinical examination at baseline, when BMI and metabolic factors were assessed; 5,269 of these individuals had data on all the components necessary for analysis of body size phenotypes. The participants included in the analytic sample ($n = 5,269$) compared with those who were excluded were more likely to be men (71.7% vs. 64.9%; $P < 0.001$), obese (12.1% vs. 5.4%; $P < 0.001$), and married or cohabiting (77.5% vs. 75.2%; $P = 0.001$). They were less likely to be current smokers (12.3% vs. 16.1%; $P < 0.001$) and to have a higher occupational position (37.4% vs. 39.9%; $P = 0.003$). Although these differences were statistically significant because of the large sample size, the absolute differences were small in general.

Baseline characteristics of participants included in the analysis are presented in Table 1. A total of 44.8% of the participants were normal weight, 43.1% were overweight, and 12.1% were obese. Triglycerides, fasting glucose, 2-h glucose level, fasting insulin, blood pressure,

CRP, and HOMA-IR were higher in MAO than in MHO participants ($P < 0.001$ for all these components), whereas HDL-c was higher in MHO than in MAO participants using the ATP-III definition.

Supplementary Table 2 shows the prevalence of the six phenotypes created using the five definitions. Among obese participants, 236 (37.%) were classified as metabolically healthy by the ATP-III definition (27), 146 (22.9%) by the Wildman criteria (12), 119 (18.7%) by the Karelis criteria (28), 57 (9.0%) by the Matsuda index (13,29) and 260 (40.8%) using the HOMA index (11). In the entire analytic sample, using the various definitions, the prevalences of the MHO phenotype are 4.5% (ATP-III), 2.8% (Wildman), 2.3% (Karelis), 1.1% (Matsuda), and 4.9% (HOMA).

During the median follow-up of 17.7 years, 413 deaths occurred (7.8% of the total population): 76 deaths (11.9%) were among obese, 175 (7.7%) among overweight, and 162 (6.9%) among normal-weight participants. Among the 126 CVD deaths, 44 (34.9%) were among normal-weight individuals, 58 (46.0%) among overweight, and 24 (19.1%) among obese individuals.

Table 2 shows the associations of BMI categories and metabolic health factors with all-cause and CVD mortality. Compared with normal-weight individuals, the obese (HR 1.68 [95% CI 1.27–2.22]) but not the overweight (1.01 [0.82–1.26]) had an increased risk of mortality. All ATP-III (27) components and all components of the Wildman criterion (12), the HOMA index (11), and CRP as defined by Karelis (28) were associated with an increased risk of mortality, whereas the Matsuda index (13,29), LDL-c, and HOMA as defined by Karelis (28) were not. Results for CVD mortality were similar.

Table 3 depicts the associations between the six BMI/metabolic categories and all-cause and CVD mortality with the MH-NW group as the reference. The MHO group did not have an increased risk of all-cause and CVD mortality, whatever the definition of metabolic health, but the MHO group had a greater risk of death (all-cause mortality) for all definitions except for the HOMA index (HR 1.08 [95% CI 0.67–1.74]). The mortality hazard in the MAO group was higher compared with the MH-NW group, whatever the definition of metabolic abnormality. Similar results were obtained for CVD

Table 1—Sample characteristics at baseline (1991–1993) as a function of BMI

Characteristics at baseline	BMI (kg/m ²)			P value
	Normal (18.5–24.9 kg/m ²)	Overweight (25–29.9 kg/m ²)	Obese (≥30 kg/m ²) MHO* MAO*	
N (%)	2,362 (44.8)	2,269 (43.1)	236 (4.5) 402 (7.6)	
Male, %	73.2	75.1	38.1 62.7	<0.001
Age (years)	49.2 (6.1)	50.1 (6.0)	49.5 (5.8) 50.2 (5.9)	<0.0001
White, %	89.9	88.1	83.9 88.8	0.02
Married/cohabiting, %	77.1	79.5	69.1 74.1	<0.001
Occupational grade, %	44.9	45.9	44.1 44.8	<0.001
Current smoker, %	12.1	12.2	13.6 13.4	<0.001
Moderate drinker, %	66.2	63.4	54.7 58.9	<0.001
Physically active, %	45.3	43.3	33.05 38.8	<0.001
≥1 Serving of fruits vegetables per day, %	62.0	57.9	68.6 53.7	<0.001
Triglycerides (mmol/L)	1.3 (0.9)	1.7 (1.1)	1.2 (0.5) 2.5 (1.7)	<0.0001
LDL-c (mmol/L)	4.3 (1.0)	4.6 (1.1)	4.4 (1.1) 4.6 (1.0)	<0.0001
HDL-c (mmol/L)	1.5 (0.4)	1.3 (0.4)	1.5 (0.3) 1.2 (0.3)	<0.0001
Fasting glucose (mmol/L)	5.2 (0.6)	5.3 (0.7)	5.1 (0.4) 5.7 (1.2)	<0.0001
2-h Glucose level (mmol/L)	5.5 (1.8)	5.7 (2.0)	5.8 (1.7) 6.8 (3.0)	<0.0001
Fasting insulin (μUI/mL)	6.3 (3.3)	8.6 (5.4)	10.1 (5.8) 15.3 (9.6)	<0.0001
HOMA-IR	0.7 (0.4)	1.0 (0.6)	1.1 (0.6) 1.7 (1.1)	<0.0001
CRP (mg/L)	1.8 (6.3)	2.0 (3.0)	3.2 (3.7) 4.1 (4.4)	<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	119.1 (13.7)	123.1 (12.9)	121.9 (13.5) 130.7 (12.7)	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.4 (9.0)	82.3 (8.8)	81.1 (9.3) 87.2 (8.9)	<0.0001

Values are mean (SD) unless otherwise indicated. *MHO and MAO defined using the ATP-III.

mortality. Analyses using absolute rates, using deaths per 1,000 person-years (Supplementary Table 3), excluding deaths in the first 5 years ($n = 63$) of follow-up (Supplementary Table 4), using non-CVD mortality as an outcome (Supplementary Table 5), and adding menopausal status as a covariate (data not shown) yielded similar results to those reported in Table 3.

Figure 1 and Supplementary Fig. 1 present HRs for all-cause and CVD mortality as a function of metabolic health in an analysis stratified by BMI category. Compared with their metabolically healthy counterparts, the metabolically abnormal normal-weight and overweight individuals had higher all-cause mortality risk using the ATP III definition (27). This was not the case among the obese, in whom greater mortality risk—both all-cause and CVD mortality—was observed among the metabolically abnormal compared with metabolically healthy individuals using only the HOMA index criterion (11) (HR 1.93 [95% CI 1.15–3.24] for all-cause mortality). The results for CVD mortality (Supplementary Fig. 1) were largely similar to those found for all-cause mortality, albeit with wider CIs due to the small number of deaths from CVD.

CONCLUSIONS—This study assessed the association of five different definitions of the MHO phenotype with all-cause and CVD mortality. Our results show that 9–41% of the obese population qualify as being metabolically healthy, depending on the method used to ascertain metabolic health. In relation to four of the five definitions, both MHO and MAO participants had an elevated risk of mortality compared with MH-NW individuals. The metabolically healthy overweight individuals were not at increased risk of mortality regardless of the methods used; however, this was not the case for the metabolically abnormal overweight individuals. Our results show that obese individuals, irrespective of their metabolic status, carry an excess risk of mortality.

Direct comparison of our results with other studies is made difficult by the use of a different reference group to assess risk (18); often the reference group combines the normal and overweight individuals or uses a different definition of metabolic health status (21). No previous study has compared a range of definitions of metabolic status within the sample analytic framework. Arnlov et al. (20), using the National Cholesterol Education Program criteria, and Kuk and Ardern (21), using insulin resistance by HOMA and

the MetSyn criteria, also found an increased risk for all-cause mortality when comparing MHO to MH-NW individuals. However, Calori et al. (19), who estimated insulin resistance using HOMA (insulin sensitive <2.5; insulin resistant ≥2.5), and Hamer and Stamatakis (18), who used a definition based on blood pressure, HDL-c, diabetes diagnosis, waist circumference, and low-grade inflammation, did not find greater risk of all-cause and CVD mortality in MHO compared with metabolically healthy nonobese individuals. In our study the MHO group did not carry excess risk of mortality compared with the MH-NW group only when using the HOMA index (11) to assess metabolic status. This implies that four of the five definitions used in this article show the risk of mortality in MHO individuals to be higher than MH-NW and similar to MAO individuals. The HOMA index is a measure of pancreatic β -cell function, whereas the Matsuda index is a composite measure of hepatic and muscle insulin sensitivity. Our results suggest that the HOMA index might be particularly useful in distinguishing obese individuals at a greater risk of mortality.

We used a range of methods, based on insulin resistance and clustering of metabolic abnormalities, to better understand

Table 2—The association of individual risk factors used to define metabolic health with all-cause and CVD mortality

	All-cause mortality	CVD mortality
BMI		
Normal weight	1.0 (reference)	1.0 (reference)
Overweight	1.01 (0.82–1.26)	1.24 (0.84–1.84)
Obese	1.68 (1.27–2.22)	2.15 (1.29–3.59)
ATP-III components		
Triglycerides ≥1.7 mmol/L or medication	1.37 (1.12–1.67)	1.51 (1.06–2.16)
Blood pressure ≥130/85 mmHg or medication	1.41 (1.16–1.72)	2.07 (1.42–3.03)
Fasting glucose ≥5.6 mmol/L or medication	1.22 (1.00–1.51)	1.30 (0.90–1.89)
HDL-c <1.03 mmol/L, men (<1.29 mmol/L, women)	1.59 (1.29–1.97)	2.30 (1.60–3.30)
Wildman criteria		
HDL-c <1.3 mmol/L	1.28 (1.04–1.57)	1.49 (1.02–2.17)
HOMA >90th percentile	1.61 (1.23–2.10)	1.89 (1.19–2.98)
CRP >90th percentile	1.86 (1.45–2.38)	2.12 (1.37–3.26)
Karelis criteria		
LDL-c >2.6 mmol/L	0.95 (0.47–1.93)	2.09 (0.29–15.11)
CRP >3.0 mg/L	1.44 (1.15–1.81)	1.62 (1.08–2.42)
HOMA >2.7	1.38 (0.79–2.40)	1.67 (0.68–4.10)
Matsuda index	1.12 (0.88–1.43)	1.30 (0.81–2.09)
HOMA index, AU	1.43 (1.16–1.76)	1.26 (0.87–1.84)

Values shown as HR (95% CI). Analyses are adjusted for age, sex, occupational position, physical activity, smoking, alcohol, fruit and vegetable consumption, marital status, and ethnicity.

the MHO phenotype. The five methods did not identify the same subgroups of individuals; only 23 subjects (3.6%) among the obese are classified as MHO using all five definitions. Taking the results obtained for the obese and the overweight

phenotypes, our results suggest that criteria for metabolic health status using established cut-offs like those in the ATP-III criterion (27) are more reasonable because the threshold for risk has been validated on multiple occasions.

However, criteria that are based on risk distribution (percentile), as the Matsuda (13,29) or HOMA indices (11), lead to less consistent results across studies. This is principally because the distribution of risk is likely to vary among different populations (obese, clinical, as a function of age, or even in the general population), and a threshold such as the top quartile may not translate well across populations. To examine obesity phenotypes we constructed six groups: metabolically healthy or metabolically abnormal normal weight, metabolically healthy or metabolically abnormal overweight, and metabolically healthy or metabolically abnormal obese, as has been done previously (20,21). This is in contrast to other studies that used only four groups: nonobese metabolically healthy or unhealthy and obese metabolically healthy or unhealthy (18,19), making the assumption that normal weight and overweight individuals have the same risk. We preferred to test this assumption and, as the results show, there is little difference between the normal weight and overweight groups. So, for mortality risk, the analyses could have been based on four categories of BMI/metabolic health phenotypes.

In analyses comparing individuals within the same BMI category and using the metabolically healthy as the reference group, we found that in normal and overweight groups metabolic abnormality carried some excess risk when the criteria for metabolic health were ATP-III (27),

Table 3—The association of BMI/metabolic health status with all-cause and CVD mortality

	Definitions of metabolic health				
	ATP-III (27)	Wildman (12)	Karelis (28)	Matsuda (13,29)	HOMA (11)
All-cause mortality					
MH-NW*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MH-OW	0.94 (0.69–1.27)	1.12 (0.79–1.59)	0.98 (0.66–1.44)	0.77 (0.49–1.22)	0.96 (0.77–1.24)
MHO	1.81 (1.16–2.84)	2.11 (1.21–3.67)	1.86 (1.02–3.41)	2.30 (1.13–4.70)	1.08 (0.67–1.74)
MA-NW	1.63 (1.18–2.25)	1.86 (1.35–2.54)	1.41 (1.02–1.95)	0.96 (0.69–1.35)	1.12 (0.72–1.74)
MA-OW	1.47 (1.11–1.95)	1.51 (1.12–2.03)	1.34 (0.99–1.82)	1.04 (0.75–1.44)	1.17 (0.87–1.59)
MAO	2.01 (1.43–2.83)	2.23 (1.58–3.15)	2.05 (1.44–2.92)	1.57 (1.08–2.28)	2.14 (1.56–2.94)
CVD mortality					
MH-NW*	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MH-OW	1.03 (0.55–1.91)	1.43 (0.70–2.90)	1.26 (0.61–2.59)	0.46 (0.17–1.28)	1.16 (0.74–1.80)
MHO	2.49 (1.05–5.91)	2.05 (0.58–7.21)	1.26 (0.29–5.56)	1.89 (0.43–8.33)	1.04 (0.41–2.66)
MA-NW	2.11 (1.16–3.84)	2.34 (1.26–4.35)	1.33 (0.71–2.48)	0.74 (0.39–1.40)	0.54 (0.19–1.52)
MA-OW	2.30 (1.37–3.88)	2.24 (1.25–4.00)	1.55 (0.87–2.78)	1.14 (0.64–2.05)	1.15 (0.66–1.99)
MAO	2.94 (1.56–5.56)	3.57 (1.85–6.89)	2.75 (1.44–5.28)	1.75 (0.89–3.41)	2.63 (1.51–4.60)

Values are shown as HR (95% CI). Analyses are adjusted for age, sex, occupational grade, physical activity, smoking, alcohol, fruit and vegetable consumption, marital status, and ethnicity. MA-NW, metabolically abnormal, normal weight; MA-OW, metabolically abnormal, overweight; MH-OW, metabolically healthy, overweight. *MH-NW is the reference category.

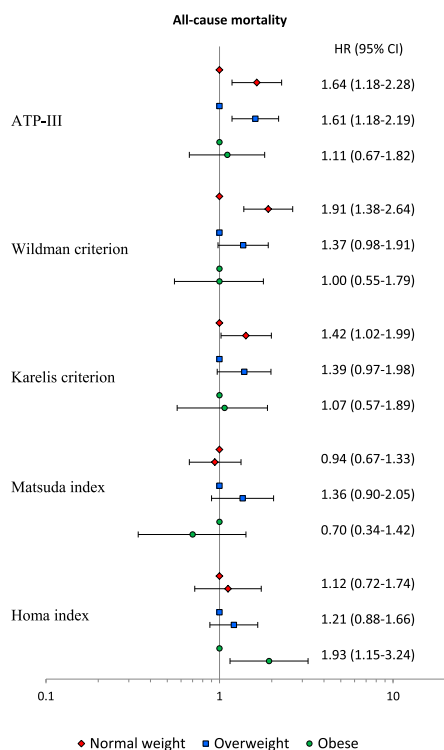


Figure 1—Association of abnormal metabolic health status with all-cause mortality in analyses stratified by BMI categories. Analyses adjusted for age, sex, occupational position, physical activity, smoking, alcohol, fruit and vegetable consumption, marital status, and ethnicity.

Wildman (12), or Karelis (28), but no excess risk was observed for the Matsuda (13,29) or the HOMA indices (11). In the obese group, the risk of mortality did not differ as a function of metabolic health except for that based on the HOMA index (11). These results can be understood in light of results showing a favorable metabolic profile for a range of measures when the HOMA index was used to identify MHO individuals (15). The study in question compared different methods (hyperinsulinemic-euglycemic clamp, Matsuda index, HOMA index, Karelis and Wildman criteria) to identify MHO individuals; those identified using the HOMA index had lower levels of BMI, central fat mass, fasting glucose, and insulin. This suggests that the HOMA index might be a more efficient measure of health status in the obese population.

Given the obesity epidemic, a better understanding of the extent to which the MHO phenotype carries risks for health is important. Identifying mechanisms of this favorable metabolic profile would improve the treatment of obese patients

to reduce cardiometabolic risk (16). The mechanisms underlying the favorable metabolic profile of MHO individuals remain unclear. It has been suggested that adipose cell size could be a link between obesity and insulin resistance. Comparing the size of adipose cells between MHO and MAO individuals, McLaughlin et al. (30) found that the MAO group had a higher proportion of small adipose cells, which were seen to have adverse effects, compared with MHO individuals. Meigs et al. (11) reported that MHO individuals also had a lower amount of visceral fat content. There is some evidence to suggest that MHO people might be less responsive to lifestyle interventions for improvement of insulin sensitivity (31,32), but these findings are based on small-scale studies. Our findings and those of several other studies (20,21) suggest that the adverse effects of obesity on survival cannot be eliminated by targeting only metabolic health.

The main strengths of this study include the large sample size and the nearly 18-year follow-up for mortality. We also were able to replicate the findings for CVD mortality. Furthermore, to our knowledge, this is the first study that evaluated the risk of all-cause and CVD mortality associated with BMI/metabolic phenotypes using five different definitions to identify the MHO phenotype that have been published. We adjusted for several covariates, including occupational position, ethnic group, alcohol consumption, marital status, physical activity, smoking, and dietary behavior, which allowed us to minimize the potential for confounding by these factors. Replacing occupational position with education in the analysis did not change the results. The most important limitation of the study is that participants of the Whitehall II study are mainly office-based civil servants and are not fully representative of the British population because the study does not include unemployed or individuals in “blue-collar” professions. However, they cover a wide socioeconomic range, with >10-fold difference between the highest and lowest salaries. Another limitation is the lack of ethnic diversity in the study sample, although tests suggested no heterogeneity in associations as a function of ethnicity, which could be due to the limited sample size of racial/ethnic minorities. We were unable to assess the change in metabolic status during the follow-up period; it is possible that some participants who were healthy

at baseline developed metabolic risk factors.

Our study focuses on mortality as an outcome, but findings for morbidity are mixed. One study showed MHO to have a cardiovascular risk profile between that of healthy nonobese and MAO (33). A longitudinal study (11) showed that the MHO phenotype was associated with a reduced risk of developing CVD, whereas others studies have shown that obese individuals without metabolic syndrome had an increased risk for cardiovascular events (20). Further large-scale studies are required to assess the impact of the MHO phenotype on morbidity related to obesity for example, CVD, cancers, respiratory diseases, and depression.

In summary, our data suggest that the MHO phenotype exists even though there are large variations in prevalence rates as a function of criteria used to define this phenotype. However, MHO individuals do not seem to be at a lower risk for all-cause and CVD mortality compared with MH-NW individuals—in effect their risk of mortality was similar to that of the MAO group. This risk was independent of the definition used except for the HOMA index, for which MHO did not carry excess risk. Our analyses suggest that thresholds to define metabolic health elaborated on the basis of the distribution of the risk factor may not be useful because they cannot be generalized across populations.

Acknowledgments—A.S.-M. is supported by a European Young Investigator Award from the European Science Foundation. M.K. is supported by an Economic and Social Research Council professorship and the Academy of Finland. The Whitehall II study has been supported by grants from the British Medical Research Council (MRC); the British Heart Foundation; the British Health and Safety Executive; the British Department of Health; the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health (NIH) (R01HL036310); and the National Institute on Aging, NIH (R01AG013196, R01AG034454). G.D.B. is a Wellcome Trust Fellow.

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

G.-M.H. performed statistical analyses and drafted the manuscript. S.C. and A.S.-M. contributed to the interpretation of results and revised the manuscript. A.D. helped with the statistical analyses. G.D.B. and M.K. edited and reviewed the manuscript. G.-M.H. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes

responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

The authors thank all of the participating civil service departments and their welfare, personnel, and establishment officers; the British Occupational Health and Safety Agency; the British Council of Civil Service Unions; all participating civil servants in the Whitehall II study; and all members of the Whitehall II study team.

References

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377:557–567
2. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004;291:2847–2850
3. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763–778
4. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2006;29:1697–1699
5. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:213–215
6. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G; European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997;100: 1166–1173
7. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643–1649
8. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1020–1025
9. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001;50:1499–1504
10. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab* 2004;30:569–572
11. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2906–2912
12. 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;168:1617–1624
13. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008;168:1609–1616
14. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008;372: 1281–1283
15. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18: 911–917
16. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;35:971–981
17. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011;12: 680–687
18. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2482–2488
19. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care* 2011;34:210–215
20. Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230–236
21. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009;32:2297–2299
22. Marmot M, Brunner E. Cohort Profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005; 34:251–256
23. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i–xii, 1–253
24. Cooper GR. Methods for determining the amount of glucose in blood. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1973;4:101–145
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412–419
26. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487–1495
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497
28. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes Metab* 2008;34: 183–184
29. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462–1470
30. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007;50:1707–1715
31. Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 2008;51: 1752–1754
32. De Filippis E, Alvarez G, Berria R, et al. Insulin-resistant muscle is exercise resistant: evidence for reduced response of nuclear-encoded mitochondrial genes to exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E607–E614
33. Marini MA, Succurro E, Frontoni S, et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care* 2007;30:2145–2147



RESPONSE TO COMMENT ON HINNOUHO ET AL.

Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality: Does the Definition of Metabolic Health Matter? Diabetes Care 2013;36:2294–2300

Diabetes Care 2014;37:e105 | DOI: 10.2337/dc14-0101

Guy-Marino Hinnouho,^{1,2}
Sébastien Czernichow,^{1,2,3} and
Archana Singh-Manoux^{1,2,4,5}

We thank Drs. Doehner and Pfeiffer (1) for their letter in response to our article (2) on the association of metabolically healthy obese (MHO) phenotype with mortality. We used five definitions of metabolic health to show that for most definitions of metabolic health both metabolically healthy and unhealthy obese patients carry a similar, elevated risk of mortality. Doehner and Pfeiffer do not question the validity of our findings in relation to the MHO phenotype, but suggest that overweight and obesity may not be harmful at older ages and in those with a chronic disease. They suggest that “weight management should be viewed with strong consideration of clinical and individual conditions” (1). We did not examine the impact of obesity on health at older ages or among those with chronic diseases. We showed obesity to be associated with greater mortality risk, irrespective of metabolic health. Another recently published study supports our finding in relation to cardiovascular disease and concludes that metabolic syndrome is no more valuable than BMI in identifying individuals at risk (3).

The BMI-mortality association appears to be complicated and subject to much debate in recent times. The Prospective Studies Collaboration (PSC) (4) used longitudinal data on 894,576 participants, showing that mortality was lowest at BMI 22.5–25 kg/m², and each

5 kg/m² higher BMI was associated with 30% higher overall mortality. Both overweight and obesity were associated with greater mortality in men and women and all age strata from 35 to 89 years. However, a recent meta-analysis (5) on selected published studies used BMI of 18.5–<25 kg/m² as the reference and showed overweight (BMI of 25–<30 kg/m²) and grade 1 obesity (BMI of 30–<35 kg/m²) not to be associated with higher mortality risk. These findings were subject to much discussion on the selection of studies included in the meta-analysis and the use of 18.5–<25 kg/m² BMI as the reference category. Recent analyses of 19 consecutive waves of data from the National Health Interview Survey (NHIS) (6) show a stronger-than-previously-estimated association between obesity and mortality risk at older ages. Thus, obesity at older ages appears to carry mortality risk.

Doehner and Pfeiffer (1) also argue against reduction of body weight in those with a chronic disease. The extent to which this conclusion is generalizable to all chronic conditions and at all ages remains to be determined. Obesity in midlife is known to be a risk factor for adverse aging outcomes, such as disability and dementia. Thus, people with chronic diseases before 65 years of age may still benefit from weight management. Better evidence that takes reverse

causation and selection biases into account is needed before firm conclusions can be drawn on the impact of obesity in those with chronic diseases.

Duality of Interest. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

References

1. Doehner W, Pfeiffer AFH. Comment on Hinnouho et al. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? Diabetes Care 2013;36:2294–2300 (Letter). Diabetes Care 2014;37:e104. DOI: 10.2337/dc13-2748
2. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? Diabetes Care 2013;36:2294–2300
3. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. JAMA Intern Med 2014;174:15–22
4. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al.; Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009;373:1083–1096
5. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:71–82
6. Masters RK, Reither EN, Powers DA, Yang YC, Burger AE, Link BG. The impact of obesity on US mortality levels: the importance of age and cohort factors in population estimates. Am J Public Health 2013;103:1895–1901

¹INSERM, U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Hôpital Paul Brousse, Villejuif Cedex, France

²University Versailles St-Quentin en Yvelines, Versailles, France

³Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Department of Nutrition, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France

⁴Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, U.K.

⁵Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Péline, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

Corresponding author: Guy-Marino Hinnouho, guy-marino.hinnouho@inserm.fr.

© 2014 by the American Diabetes Association. See <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details.



Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study

Guy-Marino Hinnouho^{1,2*}, Sébastien Czernichow^{1,2,3}, Aline Dugravot^{1,2}, Hermann Nabi^{1,2}, Eric J. Brunner⁴, Mika Kivimaki⁴, and Archana Singh-Manoux^{1,2,4,5}

¹INSERM, U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Hôpital Paul Brousse, Bât 15/16, 16 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France; ²University Versailles-St-Quentin en Yvelines, Versailles, France; ³Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Department of Nutrition, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France; ⁴Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; and ⁵Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Péline, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Paris, France

Received 23 August 2013; revised 28 January 2014; accepted 5 March 2014

Aim

The metabolically healthy obese (MHO) phenotype refers to obese individuals with a favourable metabolic profile. Its prognostic value is unclear and may depend on the health outcome being examined. We examined the association of MHO phenotype with incident cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes.

Methods and results

Body mass index and metabolic health, assessed using the Adult Treatment Panel-III (ATP-III) criteria, were assessed on 7122 participants (69.7% men) from the Whitehall II study, aged 39–63 years in 1991–93. Incident CVD (coronary heart disease or stroke) and type 2 diabetes were ascertained from medical screenings (every 5 years), hospital data, and registry linkage until 2009. A total of 657 individuals (9.2% of the cohort) were obese and 42.5% of these were classified as MHO in 1991–93. Over the median follow-up of 17.4 years, there were 828 incident cases of CVD and 798 incident cases of type 2 diabetes. Compared with metabolically healthy normal weight individuals, MHO subjects were at increased risk for CVD (HR = 1.97, 95% CI: 1.38–2.80) and type 2 diabetes (3.25, 95% CI: 2.32–4.54). There was excess risk in metabolically unhealthy obese compared with MHO for type 2 diabetes (1.98, 95% CI: 1.39–2.83) but not CVD (1.23, 95% CI: 0.81–1.87). Treating all measures as time varying covariates produced similar findings.

Conclusion

For type 2 diabetes, the MHO phenotype is associated with lower risk than the metabolically unhealthy obese, but for CVD the risk is as elevated in both obesity phenotypes.

Keywords

Cardiovascular diseases • Metabolically healthy obesity • Type 2 diabetes

Introduction

Obesity¹ and metabolic syndrome (MetS)^{2,3} are major public health problems worldwide which frequently co-exist and define obese individuals 'at-risk' of adverse health outcomes. Recent studies have identified a subset of obese individuals who have a low burden of adiposity-related metabolic abnormalities compared with 'at risk' obese individuals, the so-called 'metabolically healthy obese' (MHO) phenotype.^{4–8} Depending on the definition used for metabolic status, a total of 10–40% of obese individuals^{9,10} have the MHO

phenotype with a good metabolic profile characterized by high levels of insulin sensitivity, low prevalence of hypertension, and a favourable fasting glucose, lipid, and inflammation profile.¹⁰

The extent to which the MHO phenotype is associated with a lower risk of adverse health outcomes remains the subject of debate. Some studies show this to be the case^{11,12} particularly, compared with at-risk obese, whereas other studies show a higher risk for mortality^{9,13,14} and cardiovascular disease (CVD)^{11,15,16} in MHO compared with metabolically healthy normal weight (MH-NW) subjects. Overall, the evidence is inconsistent, and the extant research

* Corresponding author. Tel: +33 177747425, Fax: +33 177747403, Email: guy-marino.hinnouho@inserm.fr

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

has several limitations. One, the manner in which metabolic health is defined might be critically important. We previously used five possible definitions to show a better prognosis in MHO compared with 'at risk' obese only when metabolic health was defined using insulin resistance, for all other definitions, including the widely used Adult Treatment Panel-III (ATP-III) definition, the risk of mortality was similar in all obese individuals.⁹ However, another report, albeit with a shorter follow-up, showed MHO phenotype to be associated with a lower risk of CVD even using the ATP-III definition.¹¹ Two, it is important to consider potential effect modifications as a function of the length of follow-up as every 2 obese-years has been shown to increase mortality risk by 6%.¹⁷ Thus, longer follow-ups may better assess the risk associated with obesity, irrespective of metabolic health status. Three, it is possible that the specific health outcome examined plays a role. Outcomes such as type 2 diabetes are closely tied to parameters used to define metabolic health making it likely that the MHO phenotype carries less risk for type 2 diabetes than CVD.

To better understand the role of MHO as a risk factor for diseases with major public health relevance, we examined the association of the MHO phenotype, defined using the ATP-III criteria, with incident CVD and type 2 diabetes, over a 17-year follow-up period.

Methods

Study population

Data were drawn from the Whitehall II study, an on-going prospective cohort study established in 1985 on 10 308 London-based office staff (6895 males and 3413 females). Details of the cohort and its follow-up have been described previously.¹⁸ Briefly, all office staff aged 35–55 years in 20 civil service departments in London, UK, were invited to participate. In total, 73% of those invited agreed to participate at baseline (1985–88) which consisted of a clinical examination and a self-administered questionnaire. Subsequent waves of clinical data collection took place in 1991–93, 1997–99, 2002–04, and 2007–09. Metabolic health was first assessed in 1991–93, the baseline for the present analysis, and repeated in 1997–99 and 2002–04. All the participants provided written consent and the University College London ethics committee approved the study.

Baseline examination (1991–93)

Body mass index

Weight was measured in underwear to the nearest 0.1 kg on digital Soehnle electronic scales (Leifheit AS, Nassau, Germany). With the participant standing erect in bare feet with head in the Frankfurt plane, height was measured to the nearest 1 mm using a stadiometer. Reproducibility of the weight and height measurements over 1 month [correlation coefficient = between-subject variability/total (between + within subject) variability], undertaken on 331 participants, was 0.99 for both weight and height. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kg) by height (in m²) and categorized using the WHO classification:¹⁹ <18.5 kg/m² (underweight), 18.5–24.9 kg/m² (standard weight), 25–29.9 kg/m² (overweight) ≥30 kg/m² (obese), with the under 18.5 category (*n* = 80) removed from the analysis.

Metabolic factors

We used standard operating protocols to measure ATP-III components to define metabolic status.² Blood pressure was measured twice in the sitting position after 5 min of rest with a Hawksley random-zero

sphygmomanometer (Lynjay services Ltd, Worthing, UK). The average of the two readings was taken to be the measured blood pressure. The venous blood was taken in the fasting state or at least 5 h after a light, fat-free breakfast before undergoing a 2-h 75-g oral glucose tolerance test (OGTT). Serum for lipid analyses was refrigerated at –4°C and assayed within 72 h. High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) was measured by precipitating non-HDL-cholesterol with dextran sulfate-magnesium chloride using a centrifuge and measuring cholesterol in the supernatant. Serum triglyceride was determined by the enzymatic colorimetric method (glycerol-3-phosphate oxidase/phenol and aminophenazone). Blood glucose was measured using the glucose oxidase method²⁰ (YSI MODEL 2300 STAT PLUS Analyzer, YSI Corporation, Yellow Springs, OH, USA) (mean coefficient of variation: 2.9–3.3%). Data on names of medications provided by the participants were coded using the British National Formulary to identify anti-hypertensive and lipid-lowering drugs, and medication for diabetes.

Participants who met <2 of the following four criteria were considered metabolically healthy: high triglycerides (≥1.7 mmol/L) or lipid-lowering drugs, elevated systolic blood pressure (≥130 mmHg) or diastolic blood pressure (≥85 mmHg) or anti-hypertensive drugs, high fasting glucose (≥5.6 mmol/L) or medications for diabetes (insulin and oral anti-diabetic) and low HDL-cholesterol (<1.04 mmol/L for men and <1.29 mmol/L for women). The waist circumference criterion was not used because of collinearity with BMI.

We used this definition alongside data on BMI to create six phenotypes: MH-NW, metabolically healthy overweight, MHO, MU-NW, metabolically unhealthy overweight (MU-OW) and metabolically unhealthy obese (MUO).

Covariates

Our analyses were adjusted for socio-demographic variables, behavioural factors and medications, and procedures related to CVD morbidities. Socio-demographic variables included age, sex, ethnicity (white vs. non-white), marital status (single, married/cohabiting, divorced, widowed) and occupational position, a three level variable representing high (administrative), intermediate (professional or executive), and low (clerical or support) grades. This measure is a comprehensive marker of socio-economic status (SES) and is related to salary, social status, and level of responsibility at work. Behavioural factors included smoking status (never, current, or ex-smoker), alcohol intake [assessed via questions on the number of alcoholic drinks consumed in the last 7 days and categorized as: no alcohol (none or <1 unit/week), moderate drinkers (1–14 units/week in women and 1–21 units/week in men), heavy drinkers (>14 units in women and >21 units in men)], physical activity (categorized as 'active' ≥2.5 h/weeks of moderate or ≥1 h/week of vigorous physical activity, 'inactive' <1 h/week of moderate and <1 h/week of vigorous physical activity or 'moderately active' if not active or inactive), and consumption of fruits and vegetables (assessed using the question 'how often do you eat fresh fruit or vegetable?' and response were on a two-point scale: ≥1 fruit or vegetable/day or <1 fruit or vegetable/day. Cardiovascular disease medication included nitrates and anti-platelet; procedures consisted of graft replacement of coronary artery, anastomosis of arteries, angioplasty of coronary artery, drugs eluting-stents. Missing data on covariates in 1991–93 (<1%) and at one of the follow-ups (<5%) were replaced with data from the phase immediately before or after that phase.

Covariates over the follow-up, (1997–99, 2002–04, and 2007–09)

All covariates, including BMI and metabolic health, were assessed repeatedly over the follow-up. These measures were used as time varying

covariates in the sensitivity analysis in order to assess whether changes in these factors over the course of the follow-up influenced the results.

Outcome ascertainment

Incidence of CVD and type 2 diabetes was assessed over the follow-up from 1991–93 to 2009, a median follow-up of 17.5 years.

Cardiovascular disease

Cardiovascular disease events included fatal CHD [defined by the International Classification of Diseases (ICD) 9 codes 410 to 414 or ICD 10 codes I20 to I25], first non-fatal myocardial infarction (MI), first definite angina, and stroke. Fatal CHD was assessed by flagging participants at the National Health Service (NHS) Central Registry, which provided information on the date and cause of death. Non-fatal MI was determined using data from questionnaires, study electrocardiograms (ECGs), hospital acute ECGs, cardiac enzymes, and physician records following multinational monitoring of trends and determinants in CVD criteria.²¹ Definite angina was assessed based on the participant's reports of symptoms²² with corroboration in medical records for nitrate medication use or abnormalities on arresting ECG, an exercise ECG or coronary angiogram. We excluded angina cases that were based solely on self-reported data. Stroke included first subarachnoid haemorrhage, intracerebral haemorrhage, cerebral infarction, and not specified stroke (ICD-10 codes I60–I64), and transient cerebral ischaemic attacks (ICD-10 codes G45). The cases were ascertained from participants' general practitioners, information extracted from hospital medical records by study nurses, or data from the NHS Hospital Episode Statistics (ES) database obtained after linking the participants' unique NHS identification numbers to this national database. Self-reported stroke cases without clinical verification were excluded.

Type 2 diabetes

In 1991–93, after the initial venous blood sample, an OGTT (75 g anhydrous glucose) was administered after an overnight fast or in the afternoon after no more than a light fat-free breakfast eaten before 08:00 h. A second blood sample was taken 2 h later. Subsequent clinical assessments for type 2 diabetes took place in 1997–99, 2002–04, and 2007–09. The definition of diabetes used was a 2-h glucose tolerance test finding of at least 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) or, if the 2-h post-load value was missing, a fasting glucose level of 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) or physician-diagnosed diabetes and/or use of diabetes medication. The date of diagnosis of diabetes was assigned according to the interval method as the midpoint between the first visit with a diagnosis of diabetes and the last visit without diabetes.²³

Statistical analysis

The characteristics of the sample are presented as mean \pm SD or percentage when appropriate, by metabolic status and as a function of BMI categories. We used ANOVA to test for differences between groups in baseline characteristics for continuous variables and the χ^2 test for dichotomous measures.

Participants were followed until whichever event occurred first: death, incident disease (CVD/type 2 diabetes) or the end of follow-up (2009). We used logistic regression to examine the extent to which BMI and metabolic status influenced attrition in the study sample over the follow-up. The Cox proportional-hazard regression model with age as the timescale was used to examine the relationship between BMI categories, ATP-III components, metabolic status, the six phenotypes described above and first CVD and then type 2 diabetes. The assumption of proportional hazards was checked by examining the interaction term between the BMI-metabolic status phenotypes and logarithm of the follow-up

time. For the CVD outcome, it was $P = 0.10$ and for type 2 diabetes it was $P = 0.39$, supporting the proportional hazards assumption. The interaction term between ethnicity (P for interaction >0.60) and sex ($P > 0.36$) and BMI-metabolic status phenotypes revealed no differences, allowing us to combine them in the analysis.

In the first set of analyses, we used the MH-NW persons as the referent category. We first present survival curves with age as the timescale using Kaplan–Meier survival functions in order to enable visual inspection of trends. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95% CI) were first adjusted for sex, occupational position, marital status and ethnicity and then further for smoking status, alcohol intake, physical activity, fruit and vegetable consumption, CVD medication and procedures. We then ran a second set of analyses, stratified by BMI category to allow us to compare the risk of CVD and type 2 diabetes as a function of metabolic health status in each category. The metabolically healthy group, within each BMI category, was the reference in these analyses.

Sensitivity analyses

We undertook a series of analyses to assess the robustness of our findings. One, we excluded angina from the definition of CVD to examine whether the association between BMI-metabolic status and CVD outcome was similar when CVD was defined using MI, stroke, and CVD death. Two, we re-ran the analysis for the CVD outcome with CHD and stroke in separate analyses to ensure that the results were consistent across both outcomes. Three, we repeated the Cox proportional-hazard regression used in the main analysis, but this time with BMI-metabolic phenotypes and all other measures (including CVD medication and procedures) over the follow-up treated as time varying covariates to assess the impact of changes over time in these measures on the associations with CVD and type 2 diabetes. Of the 7122 participants with data in 1991–93, 5447 had complete data at all subsequent waves of data collection prior to being censored on the date of the CVD/type 2 diabetes or at end of follow-up in 2009. The remaining 1675 participants were censored at the last date at which they had complete data. Four, in order to examine whether changes in metabolic health affected risk of CVD and type 2 diabetes, we created two time windows: one between the 1991–93 and 1997–99 clinical assessments for change in the exposure, the other between 1997–99 and 2007–09 for outcome ascertainment. This analysis was restricted to the metabolically unhealthy and obese or overweight in 1991–93 in order to compare risk of CVD and type 2 diabetes between those who remained metabolically unhealthy and those who became metabolically healthy between 1991–93 and 1997–99. We also examined whether weight loss in this group affected risk of CVD and type 2 diabetes by comparing risk of CVD and type 2 diabetes between those who remained overweight or obese and those who became normal weight. Analyses were undertaken using STATA 11 (StataCorp. College Station, TX, USA). Reported P -values are two-tailed and P -values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Of the 8815 participants who took part in the 1991–93 examination (the baseline of the analyses reported here), 1693 were excluded for one or more of the following reasons at baseline: BMI < 18.5 kg/m² ($n = 80$), missing data on BMI-metabolic status phenotype ($n = 995$), prevalent type 2 diabetes ($n = 262$), or prevalent CVD ($n = 296$); a further 588 persons were excluded because of missing data on type 2 diabetes status over the follow-up. The final sample consisted of 7122 participants. Compared with those excluded, participants included in the analyses were younger (49.3 vs. 51.6 years), more likely to be men

(69.7 vs. 64.4%), married or cohabiting (76.8 vs. 73.0%), physically active (44.7 vs. 41.1%), and to have a higher occupational position (39.5 vs. 30.6%), all $P < 0.01$.

Compared with normal weight persons, overweight (1.19, 95% CI: 1.03, 1.37) and obese (1.29, 95% CI: 1.03, 1.62) persons had a higher odds-ratio of non-participation at the end of the follow-up. This was not the case for poor metabolic status (OR = 1.11, 95% CI: 0.96, 1.28). Crucially, the interaction term between BMI and metabolic status ($P = 0.65$) suggested that non-participation was not significantly different in the six phenotypes defined by BMI and metabolic health.

Table 1 shows baseline characteristics of the participants included in the analysis by metabolic status and BMI categories; 70.4% ($n = 5015$) of the participants were metabolically healthy and 9.2% ($n = 657$) were obese. The MHO phenotype represented 3.9% ($n = 279$) of the total analytic sample and 42.5% of the obese population. They were more often women and had better health behaviours in terms of smoking, alcohol, and fruit and vegetables consumption compared with MUO. Triglycerides, LDL-cholesterol, fasting glucose, and blood pressure were higher in metabolically unhealthy persons, while HDL-cholesterol was higher in MHO. During a median follow-up of 17.4 years, 828 incident CVD (4.5% in the MHO and 8% in the MUO) and 798 type 2 diabetes (6.0% in the MHO and 16.0% in the MUO) events occurred; 58.2% of CVD and 42.1% of type 2 diabetes cases occurred in the first 10 years of follow-up.

Table 2 presents the associations of BMI categories, ATP-III components, and metabolic status with incident CVD and type 2 diabetes. Compared with normal weight individuals, both the overweight (HR = 1.36, 95% CI: 1.17, 1.57) and obese (HR = 1.89, 95% CI: 1.51, 2.37) had an increased risk of incident CVD; the same was true for type 2 diabetes, albeit the associations were stronger. All

components of the ATP-III criteria were associated with incident CVD and type 2 diabetes, blood pressure being most strongly associated with CVD and fasting glucose most strongly with type 2 diabetes. Compared with metabolically healthy individuals (irrespective of obesity), metabolically unhealthy individuals had an increased risk of incident CVD (HR = 1.97, 95% CI: 1.72, 2.27) and type 2 diabetes (HR = 3.22, 95% CI: 2.79, 3.73).

The Kaplan–Meier survival curves for cumulative survival free from, respectively, incident CVD and type 2 diabetes as a function of BMI-metabolic status phenotypes are shown in Figures 1 and 2. These survival curves differ significantly from each other over the follow-up (log-rank test, $P < 0.001$). The HR and CI of the association between the BMI-metabolic status phenotypes and incident CVD and type 2 diabetes are shown in Table 3; Supplementary material online, Figure S1 summarizes these findings. Compared with the MH-NW group, the five other groups were at an increased risk of incident CVD and type 2 diabetes with the associations being consistently stronger for type 2 diabetes.

In Table 4, we present the association between metabolic status and incident CVD and type 2 diabetes in analysis stratified by BMI category; the metabolically healthy group was the reference within each strata of BMI. In normal weight and overweight individuals, the metabolically unhealthy had a higher risk of CVD and type 2 diabetes. However, in obese individuals the metabolically unhealthy were not at an increased risk of incident CVD (HR = 1.26, 95% CI: 0.83, 1.92) but had a higher risk of type 2 diabetes (HR = 1.99, 95% CI: 1.39, 2.84). Supplementary material online, Tables S1 and S2 show that when angina was removed from the definition of CVD, the results were similar to those reported in the main analysis (Tables 3 and 4).

Results of analyses with CHD and stroke analysed separately rather than a composite CVD outcome (Supplementary material

Table 1 Sample characteristics at baseline (1991–93) as a function of metabolic health status and body mass index

	Metabolically healthy ($n = 5015$)			Metabolically unhealthy ($n = 2107$)		
	Normal weight	Overweight	Obese	Normal weight	Overweight	Obese
n (%)	3100 (43.5)	1636 (23.0)	279 (3.9)	649 (9.1)	1080 (15.2)	378 (5.3)
Male, %	67.1	66.4	34.8	86.3	84.1	62.4
Age, years	48.6 (6.0)	49.4 (5.9)	49.7 (5.9)	50.1 (6.0)	50.5 (6.0)	49.9 (5.8)
White, %	93.1	90.2	82.4	89.7	91.7	91.0
Married/cohabiting, %	75.2	78.2	67.7	79.8	80.4	74.6
High SES, %	42.5	35.6	25.2	45.4	39.5	33.2
Never smokers, %	53.8	50.4	49.6	49.2	46.1	40.3
No alcohol, %	17.8	17.4	31.5	20.0	15.8	24.1
Physically active, %	45.7	43.6	34.1	48.2	45.1	41.0
≥ 1 fruit and vegetable/day, %	64.7	60.4	65.2	59.8	56.3	54.4
Triglycerides, mmol/L	1.0 (0.4)	1.2 (0.5)	1.2 (0.5)	2.1 (1.4)	2.3 (1.4)	2.4 (1.6)
HDL-cholesterol, mmol/L	1.6 (0.4)	1.5 (0.3)	1.5 (0.3)	1.2 (0.4)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
LDL-cholesterol, mmol/L	4.2 (0.9)	4.5 (1.0)	4.3 (1.1)	4.6 (1.0)	4.7 (1.1)	4.6 (1.0)
Fasting glucose, mmol/L	5.1 (0.4)	5.1 (0.4)	5.0 (0.4)	5.5 (0.5)	5.5 (0.5)	5.5 (0.5)
Systolic blood pressure, mmHg	115.6 (12.0)	118.6 (11.3)	121.8 (13.4)	127.7 (14.4)	128.4 (12.8)	130.8 (12.3)
Diastolic blood pressure, mmHg	75.9 (8.4)	78.9 (8.1)	81.0 (9.1)	83.9 (8.9)	85.9 (8.5)	87.2 (8.6)

Values are mean (SD) unless otherwise indicated.
SES, socioeconomic status.

Table 2 The association of body mass index, Adult Treatment Panel-III components and metabolic status (1991–93) with cardiovascular disease and type 2 diabetes over the follow-up (until 2007–09)

	CVD HR (95% CI) (n = 828)	Type 2 diabetes HR (95% CI) (n = 798)
Body mass index		
Normal weight	1.0 (ref)	1.0
Overweight	1.36 (1.17–1.57)	1.75 (1.49–2.05)
Obese	1.89 (1.51–2.37)	3.90 (3.19–4.76)
ATP-III components		
Blood pressure \geq 130/85 mmHg or medication	1.74 (1.51–2.00)	1.60 (1.39–1.85)
Triglycerides \geq 1.7 mmol/L or medication	1.66 (1.44–1.91)	2.51 (2.17–2.90)
HDL-cholesterol $<$ 1.03 ($<$ 1.29) mmol/L (women)	1.68 (1.44–1.97)	2.15 (1.84–2.51)
Fasting glucose \geq 5.6 mmol/L or medication	1.25 (1.06–1.47)	2.64 (2.27–3.06)
Metabolic status (defined using ATP-III criteria)		
Healthy	1.0	1.0
Unhealthy	1.97 (1.72–2.27)	3.22 (2.79–3.73)

Analyses adjusted for sex, socioeconomic status, marital status, ethnicity physical activity, smoking, alcohol, fruits and vegetables consumption, CVD medication and procedures. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

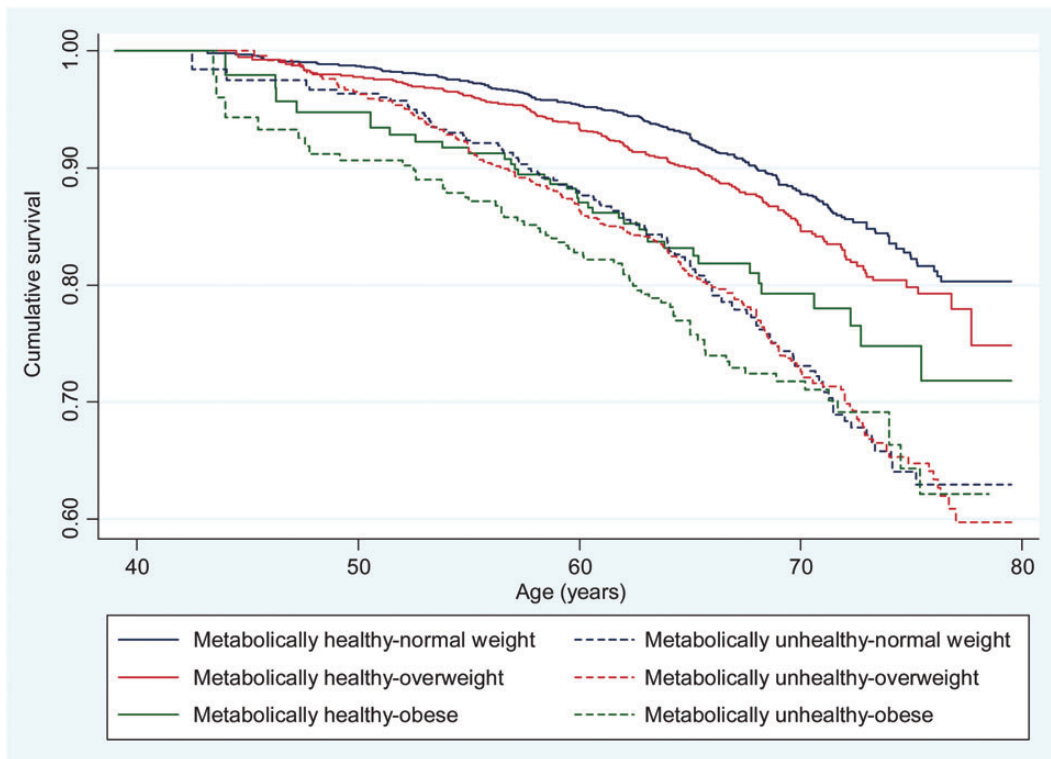


Figure 1 Kaplan–Meier survival curves showing the association between body mass index-metabolic status phenotypes and cardiovascular disease events.

online, Table S3) were consistent across both these outcomes and similar to those for CVD. Analyses that treated BMI-metabolic status phenotype and all over covariates (including CVD medication and procedures administered to persons over the course of the follow-up) as

time varying covariates (Supplementary material online, Tables S4–S6) yielded similar results to those reported, respectively, in Tables 2–4.

The final analysis on a subset of metabolically unhealthy overweight/obese in 1991–93 compared those who remained

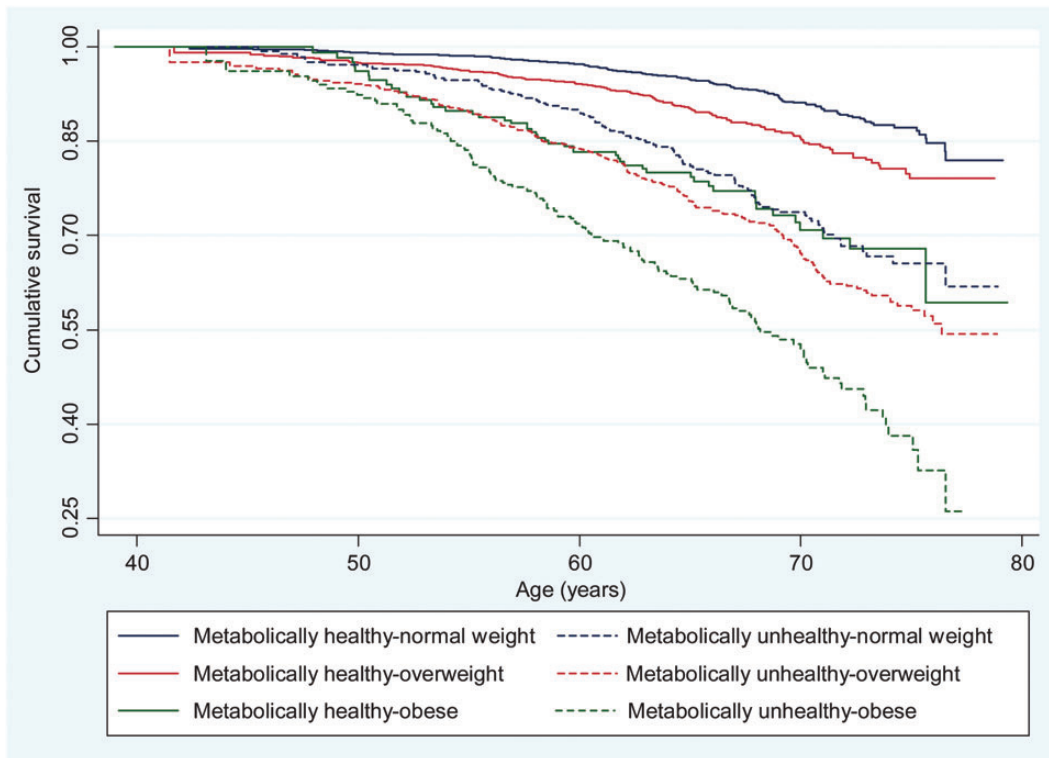


Figure 2 Kaplan–Meier survival curves showing the association between body mass index-metabolic status phenotypes and type 2 diabetes.

Table 3 The association of body mass index -metabolic health status (1991–93) with cardiovascular disease and type 2 diabetes at the end of follow-up (2007–09)

	Events/n	Rate ^a	Model 1 HR (95% CI)	Model 2 HR (95% CI)
CVD				
Metabolically healthy normal weight	239/3100	4.81	1.0 (ref)	1.0
Metabolically healthy overweight	164/1636	6.38	1.24 (1.01–1.51)	1.24 (1.01–1.51)
Metabolically healthy obese	37/279	8.93	1.99 (1.40–2.83)	1.95 (1.37–2.77)
Metabolically unhealthy normal weight	116/649	12.20	2.14 (1.71–2.68)	2.08 (1.66–2.60)
Metabolically unhealthy overweight	206/1080	13.00	2.25 (1.86–2.72)	2.23 (1.84–2.70)
Metabolically unhealthy obese	66/378	11.95	2.49 (1.89–3.27)	2.44 (1.85–3.21)
Type 2 diabetes				
Metabolically healthy normal weight	154/3100	3.37	1.0 (ref)	1.0
Metabolically healthy overweight	136/1636	5.75	1.57 (1.24–1.98)	1.56 (1.24–1.97)
Metabolically healthy obese	48/279	12.96	3.21 (2.29–4.49)	3.22 (2.30–4.51)
Metabolically unhealthy normal weight	110/649	12.46	3.24 (2.52–4.15)	3.20 (2.49–4.10)
Metabolically unhealthy overweight	222/1080	15.29	3.96 (3.21–4.89)	3.90 (3.16–4.82)
Metabolically unhealthy obese	128/378	26.58	7.12 (5.60–9.06)	6.92 (5.43–8.81)

Model 1 is adjusted for sex, socioeconomic status, marital status, and ethnicity.
 Model 2 = Model 1 + physical activity, smoking, alcohol, fruits and vegetables consumption, CVD medication and procedures.
 HR, hazard ratio; CI, confidence interval.
^aPer 1000 person-years.

metabolically unhealthy until 1997–99 ($n = 89$, rate = 15.34 per 1000 person-years for CVD and $n = 128$, rate = 23.82 per 1000 person-years for type 2 diabetes) to those became metabolically healthy over this period ($n = 45$, rate = 13.16 per 1000 person-years for CVD; $n = 32$, rate = 9.62 per 1000 person-years for type 2 diabetes). These results suggest that becoming metabolically healthy

Table 4 The association of metabolic health status (1991–93) with cardiovascular disease and type 2 diabetes in analyses stratified by body mass index categories

	Events/n	Rate ^a	CVD HR (95% CI)	Events/n	Rate ^a	Type 2 diabetes HR (95% CI)
Normal weight (BMI: 18.5–24.9 kg/m ²)						
Metabolically healthy	239/3100	4.81	1.0 (ref)	154/3100	3.37	1.0
Metabolically unhealthy	116/649	12.20	2.04 (1.62–2.56)	110/649	12.46	3.12 (2.42–4.02)
Overweight (BMI: 25–29.9 kg/m ²)						
Metabolically healthy	164/1636	6.38	1.0	136/1636	5.75	1.0
Metabolically unhealthy	206/1080	13.00	1.81 (1.47–2.24)	222/1080	15.29	2.58 (2.07–3.22)
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)						
Metabolically healthy	37/279	8.93	1.0	48/279	12.96	1.0
Metabolically unhealthy	66/378	11.95	1.26 (0.83–1.92)	128/378	26.58	1.99 (1.39–2.84)

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Analyses adjusted for sex, socioeconomic status, marital status, ethnicity, physical activity, smoking, alcohol, fruits and vegetables consumption, CVD medication, and procedures.

^aPer 1000 person-years.

did not lead to significantly lower risk of CVD (HR = 0.89, 95% CI: 0.62, 1.28) but was associated with a lower risk of type 2 diabetes (HR = 0.39, 95% CI: 0.26, 0.58). Of the 574 metabolically unhealthy overweight/obese subjects in 1991–93, only 13 lost weight to become normal weight in 1997–99. No further analysis could be undertaken as there were 3 CVD events and 1 case of type 2 diabetes in this group of 13 individuals.

Discussion

In this prospective study of over 7000 adults, 9.2% of the population was obese and nearly half of them were 'metabolically healthy', using the ATP-III criteria to define metabolic health. The main findings are that MHO persons were at an increased risk of incident CVD and type 2 diabetes, followed-up over 17 years, compared with the MH-NW individuals. However, compared with the MUO, MHO individuals were not at a lower risk of incident CVD although their risk of type 2 diabetes was lower. These findings were replicated when CVD endpoints were defined excluding angina and when BMI-metabolic status phenotypes were treated as time varying covariates. Although risk factors for stroke and coronary heart disease do not overlap completely, we found similar patterns of associations when stroke and CHD were analysed as separate outcomes rather than a composite CVD outcome.

The finding that MHO individuals were at an increased risk of incident CVD compared with MH-NW is consistent with some,^{11,13,15,16} but not all previous studies.^{24,25} Like our study, the first set of studies had a large number of events in the analysis and a long-follow-up period (average of > 10 years) while the latter studies had relatively few events in the analysis and shorter follow-up (average of < 10 years). The inconsistency in these results may be due to the fact that there may be as long as a 10–15-year time lag before the evidence of the effect of the metabolic health becomes apparent.²⁶ However, a recent large-scale study ($n = 71\,527$) reported increased risk of MI and ischaemic heart disease in MHO compared with normal

weight subjects without MetS even with a short-follow-up period (median of 3.6 years).¹⁶

Our findings show that the prognosis of MHO is outcome-specific. We considered two incident chronic diseases, CVD and type 2 diabetes, in order to examine this issue. There is no ambiguity in the results obtained for CVD compared with the MH-NW group; the MHO have higher risk of CVD and this risk is no different with that in the MUO. This suggests that obesity outweighs the impact of metabolic status for risk of CVD. Our finding is quite consistent with data from a recently published study which concluded that MetS is no more valuable than BMI in identifying individuals at risk for CVD.¹⁶ However, the pattern is different for type 2 diabetes where although the MHO group had higher risk compared with the normal weight metabolically healthy phenotype, as reported previously,^{24,25} their risk was significantly lower than that in the MUO. Thus for type 2 diabetes, where metabolic health is an important predictor, the risk in the MHO group is lower than that in the MUO group.

Multiple definitions of metabolic health have been used in defining the MHO phenotype.¹⁰ In a previous study, we showed that the prevalence of the MHO phenotype varies as a function of the definition used,⁹ contributing in part to the inconsistencies found in the association of this phenotype with health outcomes. We used the ATP-III definition of MetS² which is based on established cut-off and not dependent on risk distribution in the population under study to define metabolic health as in some definitions.^{24,27,28}

Given the prevalence of the MHO phenotype in obese populations, emphasis is increasingly placed on understanding the characteristics and potential mechanisms underlying their healthy metabolic profile. It has been suggested that there are hormones that play a role in allowing certain obese individuals to maintain a healthy profile; and that location, metabolic activity and histological characteristics rather than amount of adipose tissue may partially determine metabolic health among obese individuals.²⁹ Results from previous studies suggest that MHO individuals have been obese for fewer years compared with their MUO counterparts,³⁰

they display a lower level of C-reactive protein,⁷ high adiponectin concentrations,³¹ high levels of insulin sensitivity despite having a high accumulation of body fat.⁴ There is also some evidence that MHO individuals are fitter than their metabolically unhealthy counterparts.¹² This favourable profile might reduce their risk of type 2 diabetes but the risk of CVD is no different with that observed in the MUO.

Notable strengths of this study include its large sample size and the assessment of outcomes over a 17-year follow-up period. We were able to show consistency in results in analyses that took into account change in metabolic health status and/or BMI and all other covariates in the analysis (including treatments and procedures administered) over the course of the follow-up. We were also able to show consistency in the results in analyses when stroke and CHD were analysed separately rather than a composite CVD outcome. To minimize the potential for confounding, we adjusted for several covariates, including SES, ethnic group, alcohol consumption, marital status, physical activity, smoking, dietary behaviour, treatments, and procedures. Loss to follow-up for the outcomes is low because data come from linkage to mortality and hospital episodes database for 10 297 of the 10 308 participants at study inception. The study also has some limitations. First, the occupational nature of the cohort of civil servants which did not include blue-collar workers and unemployed individuals and may thus not be representative of the general population limiting the generalizability of our findings. However, our sample covers a wide socioeconomic range with >10-fold difference between the highest and lowest salaries. Secondly, despite the size of the sample, there is lack of ethnic diversity in the cohort, although tests suggested no heterogeneity in associations as a function of ethnicity. A further caveat is the extent to which changes in treatments and medical intervention to reduce risk of CVD in studies with a long follow-up can be accounted for in the analyses. We adjusted for these aspects using time varying covariates with results, suggesting that changes in treatment do not affect the results. However, we recognize that it is not possible to fully control for changes in treatment over time by covariate adjustment. Finally, we examined only type 2 diabetes and CVD in the present analysis and it is possible that the associations with other health outcomes, cancer, for example, follow a different pattern.

In conclusion, we show that one source of inconsistency in the prognosis of metabolically healthy, but obese phenotype is the specific health outcome under consideration. The MHO phenotype carries less risk for type 2 diabetes when compared with MUO even though the risk is greater than that in the MH-NW persons. However, for CVD the prognosis in MHO individuals is as poor as that in the MUO. Better understanding of the health risks associated with the MHO phenotype requires closer attention to how metabolic health is defined and certainly the health outcome under consideration. Metabolically healthy obesity does not appear to be a benign condition, making it important to promote prudent weight loss in overweight/obese individuals and control of modifiable risk factors.

Supplementary material

Supplementary material is available at *European Heart Journal* online.

Authors' contributions

G-M.H. performed statistical analyses and drafted the manuscript. A.S-M. and S.C contributed to interpretation of results and revised the manuscript. A.D. helped with the statistical analyses. H.N., E.J.B., and M.K edited and reviewed the manuscript.

Acknowledgements

We thank all of the participating civil service departments and their welfare, personnel, and establishment officers; the British Occupational Health and Safety Agency; the British Council of Civil Service Unions; all participating civil servants in the Whitehall II study; and all members of the Whitehall II study team.

Funding

This research is supported by the US National Institutes of Health (R01AG013196 to A.S.M.; R01AG034454 to A.S.M. and M.K., R01HL036310 to M.K.), the UK Medical Research Council (K013351 to M.K.), the Economic and Social Research Council (to M.K.) and the British Heart Foundation (to E.J.B.). Funding to pay the Open Access publication charges for this article was provided by the UK Medical Research Council.

Conflict of interest: none declared.

References

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;**377**:557–567.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**:2486–2497.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;**365**:1415–1428.
4. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1020–1025.
5. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001;**50**:1499–1504.
6. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2569–2575.
7. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:4145–4150.
8. Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008;**372**:1281–1283.
9. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 2013;**36**:2294–2300.
10. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 2011;**35**:971–981.
11. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2012;**20**:651–659.
12. Ortega FB, Lee DC, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, Blair SN. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J* 2013;**34**:389–397.
13. Årnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;**121**:230–236.
14. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009;**32**:2297–2299.

15. Song Y, Manson JE, Meigs JB, Ridker PM, Buring JE, Liu S. Comparison of usefulness of body mass index versus metabolic risk factors in predicting 10-year risk of cardiovascular events in women. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1654–1658.
16. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:15–22.
17. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Court M, Stevenson C, Walls HL, Peeters A. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:985–996.
18. Marmot M, Brunner E. Cohort profile: the Whitehall II study. *Int J Epidemiol* 2005;**34**:251–256.
19. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;**894**:i-xii:1–253.
20. Cooper GR. Methods for determining the amount of glucose in blood. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1973;**4**:101–145.
21. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;**90**:583–612.
22. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet* 1977;**1**:105–109.
23. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009;**373**:2215–2221.
24. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:2906–2912.
25. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, Adams RJ. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;**36**:2388–2394.
26. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;**332**:878–882.
27. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;**22**:1462–1470.
28. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. 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**:1617–1624.
29. Wildman RP. Healthy obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;**12**:438–443.
30. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Duration of overweight and metabolic health risk in American men and women. *Ann Epidemiol* 2004;**14**:585–591.
31. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gomez-Perez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:4075–4079.

Metabolically healthy obesity and depressive symptoms: 16-year follow-up of the Gazel cohort study

Guy-Marino Hinnouho, MD, MSc^{1,2,3}

Archana Singh-Manoux, PhD^{2,3,4,5}

Alice Gueguen, PhD¹

Joane Matta, PhD¹

Cédric Lemogne, PhD^{6,7,8}

Marcel Goldberg MD, PhD^{1,3}

Marie Zins MD, PhD^{1,3}

Sébastien Czernichow, MD, PhD^{1,3,9}

For correspondence and reprints:

Service de Nutrition, Hôpital Ambroise Paré, APHP, France 92100 Boulogne-Billancourt, France

Telephone: +33 (0)1 49 09 55 87

Fax: +33 (0)1 49 09 55 80

Email: sebastien.czernichow@apr.aphp.fr

¹ Inserm, UMS 011, Villejuif, France

² Inserm, U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Villejuif, France

³ University Versailles St-Quentin en Yvelines, Versailles, France

⁴ Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

⁵ Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Péline, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

⁶ Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, Paris, France

⁷ AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Ouest, Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé, Paris, France

⁸ Inserm U894, Centre Psychiatrie et Neurosciences, Paris, France

⁹ AP-HP, Department of Nutrition, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France

ABSTRACT

Aims: The health correlates of the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in relation to depressive symptoms remains unclear. Accordingly, we examined the risk of depressive symptoms in this phenotype using a 16-year follow-up.

Methods: A sample of 14475 participants (75% men), aged 44-59 years in 1996 was drawn from the Gazel cohort. Obesity was defined as body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² and metabolically healthy as having none of the declared following cardiovascular risk factors: hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemia. Depressive symptoms were assessed by the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale in 1996, 1999, 2002, 2005, 2008 and 2012. Logistic regression based on Generalized Estimating Equations (GEE) was used to analyze associations with depressive symptoms during a follow-up of 16 years. Odds-ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) are presented.

Results: In multivariate analyses, metabolically unhealthy normal weight (OR=1.32; 95% CI: 1.21-1.45), overweight [1.39 (1.27-1.52)] and obese [1.32 (1.12-1.55)] but not MHO subjects [1.00 (0.79-1.26)] were at increased risk of depressive symptoms at the start of follow-up compared to metabolically healthy normal weight individuals. The risk of reporting depressive symptoms decreased over time [0.52 (0.50-0.55)], but this reduction was lower only in metabolically unhealthy obese subjects [1.21 (1.06-1.37)]. Compared to MHO subjects, metabolically unhealthy obese individuals were at increased risk of depression at the start of follow-up, but with a similar reduction of this risk over time.

Conclusion: In relation to depression, metabolically healthy obesity is a benign condition whereas metabolic syndrome is a significant correlate of depression regardless of obesity.

Key words: Metabolically healthy obesity, depressive symptoms.

Obesity is often accompanied by the metabolic syndrome (1), which is a cluster of cardiometabolic abnormalities such as insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. However, not all obese subjects have metabolic abnormalities and such individuals constitute the metabolically healthy obese (MHO) phenotype (2) with some evidence that the impact of obesity on health can be avoided in these individuals (3). There is considerable interest in the health correlates of this phenotype (4-8) although results are not consistent across studies or the health outcomes examined.

Obesity and depression are two major public health concerns worldwide (9), both confer an increased risk for type 2 diabetes (10) and cardiovascular diseases (11). Some studies show obesity to be associated with an increased risk of depressive symptoms (12,13) others suggest a reciprocal (14,15) or no association between the two (16). Metabolic syndrome appears to be associated with depression independently of obesity (17). Assessment of the association between MHO phenotype and depressive symptoms is likely to shed light on the relationships between obesity and depression. To our knowledge, only two studies have examined the association between MHO phenotype and depressive symptoms (18,19) with one showing no increased risk of depressive symptoms in MHO individuals followed for 2 years compared with healthy non-obese individuals (18). However, in the second report, a pooled analysis of eight cross-sectional studies, obese subjects with a favorable metabolic profile had a slightly increased risk of depressive symptoms compared with healthy non-obese persons (19).

Prospective studies with long follow-ups that have examined the risk of depression in MHO persons are sorely lacking. In addition, in the two previous studies, assessments of depressive symptoms were undertaken at only one (19) or two time points (18). Accordingly, the aim of the present study was to examine the association between obesity with or without cardiometabolic abnormalities obesity and depressive symptoms during a follow-up period of 16 years.

METHODS

Study population

Data were drawn from the Gazel cohort, an on-going epidemiological study set up in 1989 on employees of France's national electricity and gas company (EDF-GDF). At the start of follow-up, a total of 20625 employees (15011 male and 5614 female) aged 35-50 years old gave written informed consent to participate. In January of each year since 1989, participants have completed a self-administrated questionnaire on their lifestyle, health and occupational situation. In addition to the annual questionnaire, a comprehensive update includes data from the human resources department, the firm's medical insurance program and the department of occupational medicine (20). The attrition rate in the study is low (n=107, or approximately 0.5% in 2008 at the 20-year follow-up), approximately 75% of participants respond to the study questionnaire every year and it is not always the same persons who fail to respond (Zins M, Leclerc A, Goldberg M. The French GAZEL Cohort Study: 20 years of epidemiologic research. *Advances in Life Course Research* 2009; 14: 135-146). For the present analysis, exposure measures were drawn from the period between 1990 and 1996 and outcome measures between 1996 and 2012.

The study was approved by the French authority for data confidentiality (Commission Nationale Informatique et Libertés) and by the Ethics Evaluation Committee of the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

The period 1990-1996 constitutes the measurement period of exposure for Body Mass Index (BMI) and metabolic status.

BMI was calculated from self-reported weight and height. Height was self-reported in 1990 and data on weight were collected through annual questionnaires from 1990 to 1996. Because all participants did not report their weight each year, only participants who reported their weight at least once were included in our analysis. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kilograms) by height (in meters squared) and categorized using the WHO classification (21):

<18.5 kg/m² (underweight), 18.5-24.9 kg/m²(standard weight), 25-29.9 kg/m² (overweight) ≥30 kg/m² (obese), with the under 18.5 category (N=192) removed from the analysis. Average BMI over this period was used in the analysis.

Metabolic status was defined as reported physician diagnosis and treatment of hypertension, type 2 diabetes, and hypercholesterolemia over the period 1990 to 1996. These conditions were assessed using the following question "Do you suffer or have you suffered from these disorders during the previous 12 months?". One positive response over the exposure window of 1990 and 1996 led participants to be classified as being metabolically unhealthy and no positive response over the period as metabolically healthy. We used this definition alongside data on BMI to create six phenotypes: metabolically healthy-normal weight (MH-NW), metabolically healthy-overweight (MH-OW), metabolically healthy obese (MHO), metabolically unhealthy-normal weight (MU-NW), metabolically unhealthy-overweight (MU-OW) and metabolically unhealthy obese (MUO).

Covariates: Analyses were adjusted for age, sex, marital status, occupational position, physical activity, fruits and vegetables consumption, alcohol intake and smoking status. Data on age and sex was obtained from company human resources. The measure of occupational position was taken from the employer's records of grade of employment at age 35 (representative of mid-career status) and categorized as executives, intermediate profession, employees and manual workers. Marital status (single or married/cohabiting), physical activity (competition level, regular but not competition level, occasionally, and none), alcohol intake (none, moderate: 1-21 units/week in men and 1-14 in women, heavy: ≥ 22 units/w in men and ≥ 15 in women), smoking status (non-smokers, current smokers and ex-smokers) and fruits and vegetables consumption (< 1, 1-2 and > 2 times/week) were self-reported in 1990.

Depressive symptoms were measured at several study phases in 1996, 1999, 2002, 2005, 2008 and 2012 using the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale (22). This 20-item questionnaire evaluates symptoms and behaviors characteristic of depressive disorders and has been designed for use in community studies. The CESD asks participants how often they have

experienced specific symptoms during the previous week (e.g., “I felt depressed”; “I felt everything I did was an effort”; “My sleep was restless”). Responses range from 0 “hardly ever” to 3 “most of the time”. The widely used threshold of a score ≥ 16 out of 60 designated presence of depressive symptoms, it has also been shown to identify individuals at risk for clinically significant depression (22).

Statistical analysis

The characteristics of the participants at the start of the follow-up are presented as percentage or mean (SD) when appropriate, by metabolic status and as a function of BMI categories. We used chi-square test to test for differences between groups in baseline characteristics for dichotomous measures and ANOVA for continuous variables. Over the follow-up period, episodes of depressive symptoms were categorised as 0 (no episodes) and 1 (at least one episode).

The associations between BMI, metabolic status, BMI-metabolic status phenotypes and depressive symptoms were examined using Generalized Estimating Equations (GEE) models in order to take into account the correlation between repeated observations for the same subject (23). The interaction terms between sex and BMI-metabolic status phenotypes (p for interaction > 0.27), between sex, time and BMI-metabolic status phenotypes (p for interaction > 0.15) revealed no differences, allowing us to combine men and women in the analyses. The time scale is 10 years (decrease over 10 years).

In the first set of analyses, the metabolically healthy-normal weight phenotype was used as the reference category. Odds-ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were adjusted for age, sex, occupational position, marital status, smoking status, alcohol intake, physical activity, fruit and vegetable consumption. We then ran a second set of analyses, stratified by BMI category to allow us to compare the risk of depressive symptoms as a function of metabolic health status in each category defined by BMI. The metabolically healthy group, within each BMI category, was the reference in these analyses.

In sensitivity analyses, episodes of depressive symptoms were classified as: 0 (no episodes) 1 (≤ 3 episodes) and 2 (≥ 4 episodes); these analyses were undertaken using multinomial logistic regression models. All analyses were undertaken using STATA 11 (StataCorp. College Station, TX, USA). Reported p values are 2-tailed and p values <0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

Of the 20625 participants recruited to the study in 1989, 6150 were excluded for one or more of the following reasons: BMI <18.5 kg/m² (n=192), missing data on BMI-metabolic status phenotype (n=3100); a further 3266 persons did not have complete data on the CESD over the follow-up. The final sample consisted of 14475 participants (10814 men and 3661 women). Compared to those excluded, participants included in the analyses were older (43.9 years vs. 43.5years), more likely to be men (74.7% vs. 68.2%), married or cohabiting (86.7% vs. 81.7%), physically active (67.4% vs. 60.7%), and to have a higher occupational position (15.1% vs. 9.7%), all P <0.01 .

Baseline characteristics of participants included in the analysis by metabolic status and BMI categories are presented in Table 1. Of these participants, 57.0% (n=8244) were metabolically healthy and 6.2% (n=902) were obese. The metabolically healthy obese phenotype represented 2.0% (n=298) of the total analytic sample and 33.0% of the obese population. They were more often young with moderate alcohol consumption and high socioeconomic status compared to metabolically unhealthy obese. The prevalence of depressive symptoms was 32.4%, 31.4%, 26.2%, 23.3%, 22.5% and 19.3% respectively in 1996, 1999, 2002, 2005, 2008 and 2012. A total of 52.6% of participants reported depressive symptoms at least once during follow-up.

Table 2 shows the associations of BMI categories, metabolic status, its components and BMI-metabolic status phenotypes with depressive symptoms. Depression risk decreased over 10 years: OR (95% CI): 0.52 (0.50-0.55). At the start of the follow-up in 1996, compared with normal

weight subjects, both the overweight (OR = 1.04, CI 95% 0.97 to 1.12) and the obese individuals (OR = 1.08, CI 95% 0.94 to 1.24) had similar risk of depression. However, over time, the obese individuals (OR of decrease = 1.19, CI 95% 1.07 to 1.32) but not the overweight (OR of decrease = 1.02, CI 95% 0.97- 1.08) had a smaller decrease in the risk of depression. Individuals reporting type 2 diabetes (OR = 1.34, CI 95% 1.14 to 1.57), hypertension (OR = 1.39, CI 95% 1.28 to 1.50) or hypercholesterolemia (OR = 1.28, CI 95% 1.19 to 1.37) had a greater risk of depression compared to those who did not report these conditions at the start of follow-up, but only diabetics showed a smaller decrease in the risk of depression over time (OR of decrease = 1.15, CI 95% 1.01 to 1.30). Subjects with metabolic abnormalities had an increased risk of depression at the start of follow-up in 1996 (OR = 1.38, CI 95% 1.29 to 1.47) but a similar reduction in this risk over time (OR of decrease = 0.99 CI 95%: 0.94 to 1.04) compared with metabolically healthy individuals. Metabolically unhealthy normal weight (OR = 1.32, 95% CI: 1.21 to 1.45), overweight (OR = 1.39, CI 95% 1.27 to 1.52) and obese (OR = 1.32 95% CI: 1.12 to 1.55) but not MHO individuals (OR = 1.00, 95% CI: 0.79 to 1.26) had an increased risk of depression at the start of follow-up in 1996 compared to metabolically healthy normal weight, but over time only obese subjects with metabolic abnormalities (OR of decrease = 1.21, 95 %: 1.06 to 1.37) had a lower decrease in the risk of depression.

Table 3 depicts the association between metabolic status and depressive symptoms in analysis stratified by BMI category; the metabolically healthy group was the reference within each strata of BMI. Regardless of BMI category, the metabolically unhealthy individuals had an increased risk of depression at the start of the follow-up in 1996 compared with their metabolically healthy counterparts. However over time, the decrease in depression risk was similar between metabolically healthy and unhealthy individuals in each strata of BMI.

Supplementary Tables S1 and S2 present the results of analyses with depressive symptoms in three categories. Compared with normal weight subjects, the obese but not the overweight had an increased risk of reporting depressive symptoms more frequently. The presence of type 2 diabetes,

hypertension or hypercholesterolemia was associated with an increased risk of reporting depressive symptoms more frequently as well as having an abnormal metabolic status. Compared with metabolically healthy normal-weight individuals, the metabolically unhealthy normal-weight, overweight and obese but not the MHO individuals had an increased risk of reporting depressive symptoms more frequently. In analyses stratified by BMI category, the presence of metabolic abnormalities was associated with an increased risk of reporting depressive symptoms more frequently.

DISCUSSION

In this prospective study of more than 14000 participants, the metabolically healthy obese individuals were at similar risk of depression at start of follow-up, compared with the metabolically healthy normal weight subjects and over time, this risk decreased similarly in these two groups. However, metabolically unhealthy obese persons were at increased risk of depressive symptoms at start of follow-up compared to metabolically healthy normal weight subjects, in addition they experienced a smaller decrease in depressive symptoms over time. Compared with metabolically healthy obese individuals, obese subjects with metabolic abnormalities had a higher risk of depressive symptoms at start of the follow-up but the decrease in depression risk over time was similar in these two groups.

The prevalence of MHO phenotype in this study is comparable to that in the literature, reported to be between 10% and 50% (24). To our knowledge, only two studies have examined the risk of depression associated with the MHO phenotype (18,19). One study conducted on the English Longitudinal Study Ageing (ELSA) cohort found MHO individuals to be at similar risk of depression compared to metabolically healthy non-obese subjects after two years of follow up (18); this study concluded that the association between obesity and the risk of depressive symptoms seemed to be partly dependent on the metabolic status. However, a pooled analysis of eight cohorts (19) found an increased risk of depressive symptoms among MHO individuals compared with

metabolically healthy non-obese subjects and concluded that the phenotype MHO was not a benign condition regarding the risk of depression.

The inconsistency of these results may be due to several factors. First, in our study, the healthy metabolic status was based on self-reported data from questionnaires, while in the above-mentioned reports exposure assessment was based on measured data on blood pressure, triglycerides, HDL-cholesterol, CRP or glycated hemoglobin levels. However, this is unlikely to have unduly affected our results as a previous study has shown strong correlations between measured and self-reported weight and height (25). Secondly, the duration of follow-up was either short in previous analyses (18) or analyses were cross-sectional(19); our results are based on longitudinal assessment of depressive symptoms over 16 years.

The mechanisms underlying the association between abnormal metabolic status and depression remain unclear; the key determinants could be disturbances in the main axes of stress particularly the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. These have been associated with depressive symptoms (26) and are likely to be related to insulin resistance and the cascade of events as observed in the presence of the metabolic syndrome (27,28). Depression could also result from biochemical changes directly caused by the disruption of metabolic abnormalities. Brain abnormalities, such as reduced white matter and enlarged cerebrospinal fluid space have been reported in obese adolescents with type 2 diabetes; these abnormalities would result from a combination of subtle vascular changes and abnormalities in blood glucose (29).

The main strengths of this study include a large sample size, longitudinal design with repeated measurements of BMI, metabolic risk factors and depression data, and a long follow-up period of nearly 16 years. We were also able to take into account several confounders. However, this study also has some limitations. First, since the data were reported, participants may have underestimated their weight and overestimated their height what would have the effect of lowering their BMI; also depressive symptoms may be under-reported although previous analyses show that

participants of the Gazel cohort reported similar levels of depressive symptoms as the French general population (32). Secondly, observational data even when drawn from a longitudinal study cannot rule out reverse causality or residual confounding. Thus, the association between abnormal metabolic status and depression could be due to unmeasured hazardous behaviors such as poor diet (30) or poor medical adherence (31). Finally, we assessed depression by the CES-D (22) which does not allow a clinical diagnosis of major depression. However, it is a widely used instrument for the identification of depressive symptoms, which has been shown to be reliable and valid across varied cultural and sociodemographic settings.

To our knowledge, this study is the first prospective study using repeated CES-D measures to examine the associations between the MHO phenotype and depressive symptoms. In summary, our data suggest that the metabolically healthy obese phenotype is not associated with higher risk of depressive symptoms. Obesity in the presence of a healthy metabolic status is a benign condition in relation to depression whereas metabolic syndrome is a significant correlate of depression, regardless of obesity.

ACKNOWLEDGEMENTS

"Dr. Guy-Marino Hinnouho is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis."

The authors express their thanks to EDF-GDF, especially to the Service Général de Médecine de Contrôle, and to the ‘‘Caisse centrale d’action sociale du personnel des industries électrique et gazière’’. We also wish to acknowledge the Population-based Cohort Unit, UMS 011 INSERM Versailles St-Quentin University responsible for the GAZEL database management. The GAZEL Cohort Study was funded by EDF-GDF and INSERM, and received grants from the ‘Cohortes Sante’ TGIR Program’ Agence nationale de la recherche’ (ANR) and Agence française de sécurité sanitaire de l’environnement et du travail (AFSSET).

Conflict of interest: none declared

Author Contributions

G-M.H performed statistical analyses and drafted the manuscript. S.C and A.S-M contributed to interpretation of results and revised the manuscript. A.G helped with the statistical analyses. J.M, C.L, M.G and M.Z edited and reviewed the manuscript.

Reference

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 365:1415-1428, 2005
2. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB: Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 1:152-162, 2013
3. Despres JP: What is "metabolically healthy obesity"?: from epidemiology to pathophysiological insights. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2283-2285, 2012
4. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C: Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol* 58:1343-1350, 2011
5. Thomsen M, Nordestgaard BG: Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 174:15-22, 2014
6. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R: Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 159:758-769, 2013
7. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A: Metabolically healthy obesity and risk of mortality: does the definition of metabolic health matter? *Diabetes Care* 36:2294-2300, 2013
8. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, Singh-Manoux A: Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J* 2014
9. Mathers CD, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3:e442, 2006
10. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH: Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2383-2390, 2008
11. Van der Kooy K, van HH, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A: Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 22:613-626, 2007
12. Atlantis E, Baker M: Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)* 32:881-891, 2008
13. de WL, Luppino F, van SA, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P: Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 178:230-235, 2010

14. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG: Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 67:220-229, 2010
15. Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M, Manson JE, Ascherio A, Hu FB: Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)* 36:595-602, 2012
16. Garipey G, Wang J, Lesage AD, Schmitz N: The longitudinal association from obesity to depression: results from the 12-year National Population Health Survey. *Obesity (Silver Spring)* 18:1033-1038, 2010
17. Akbaraly TN, Kivimaki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ferrie JE: Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care* 32:499-504, 2009
18. Hamer M, Batty GD, Kivimaki M: Risk of future depression in people who are obese but metabolically healthy: the English longitudinal study of ageing. *Mol Psychiatry* 17:940-945, 2012
19. Jokela M, Hamer M, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M: Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Mol Psychiatry* 2013
20. Goldberg M, Leclerc A, Bonenfant S, Chastang JF, Schmaus A, Kaniewski N, Zins M: Cohort profile: the GAZEL Cohort Study. *Int J Epidemiol* 36:32-39, 2007
21. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894:i-xii:1-253, 2000
22. Radloff LS: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 385-401, 1977
23. Lipsitz SR, Kim K, Zhao L: Analysis of repeated categorical data using generalized estimating equations. *Stat Med* 13:1149-1163, 1994
24. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R: Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond)* 35:971-981, 2011
25. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A: Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1111-1118, 2000
26. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, Siever LJ: 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res* 38:503-511, 2004
27. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA: The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 25:909-920, 2007

28. Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, Vogelzangs N, Zitman FG, de Geus EJ, Penninx BW: Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2458-2466, 2010
29. Yau PL, Javier DC, Ryan CM, Tsui WH, Ardekani BA, Ten S, Convit A: Preliminary evidence for brain complications in obese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 53:2298-2306, 2010
30. Le PA, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, Goldberg M, Zins M, Czernichow S: Association between dietary patterns and depressive symptoms over time: a 10-year follow-up study of the GAZEL cohort. *PLoS One* 7:e51593, 2012
31. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, Safren SA: Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31:2398-2403, 2008
32. Melchior M, Chastang JF, Leclerc A, Ribet C, Rouillon F: Low socioeconomic position and depression persistence: longitudinal results from the GAZEL cohort study. *Psychiatry Res* 177:92-96, 2010

Table 1: Sample characteristics at the start of follow-up (1996) as a function of metabolic health status and Body Mass Index.

	Metabolically Healthy (N=8244)			Metabolically Unhealthy (N=6231)		
	Normal weight	Overweight	Obese	Normal weight	Overweight	Obese
N (%)	4934 (34.1)	3012 (20.8)	298 (2.0)	2556 (17.7)	3071 (21.2)	604 (4.2)
Age, years (SD)	43.1 (3.7)	44.2 (3.2)	43.9 (3.4)	44.2 (3.5)	44.7 (3.0)	44.5 (3.0)
Sex, %						
Male	59.5	88.0	78.9	67.7	89.9	82.8
Marital status, %						
Married/Cohabiting	84.0	89.9	83.3	84.6	90.2	86.1
Socioeconomic status, %						
Executives	15.6	15.4	10.4	16.6	14.5	9.2
Smoking, %						
Non-smokers	23.4	26.4	26.3	25.3	27.1	27.5
Alcohol consumption, %						
Moderate	90.0	87.5	86.2	87.7	84.3	80.0
Fruits consumption						
1-2 times/week	11.7	13.7	14.8	12.7	13.5	15.6
Vegetables consumption						
1-2 times/week	32.7	36.6	35.0	32.5	34.1	31.6
Physical activity, %						
Occasionally	29.7	33.4	30.9	31.2	34.3	24.8
Diabetes	-	-	-	6.9	8.0	21.7
Hypertension	-	-	-	38.2	46.0	65.9
Hypercholesterolemia	-	-	-	72.1	74.7	69.9

Values are mean (SD) unless otherwise indicated

Table 2: The association (OR (95% CI)) of Body Mass Index, metabolic risk factors, metabolic status and BMI-metabolic status phenotypes (1990-96) with depressive symptoms (1996/2012)

	Intercept OR (95% CI)	Slope OR (95% CI)
Time	-	0.52 (0.50-0.55)
BMI		
Normal weight	1 (ref)	1 (ref)
Overweight	1.04 (0.97-1.12)	1.02 (0.97-1.08)
Obesity	1.08 (0.94-1.24)	1.19 (1.07-1.32)
Type 2 diabetes		
No	1 (ref)	1 (ref)
Yes	1.34 (1.14-1.57)	1.15 (1.01-1.30)
Hypertension		
No	1 (ref)	1 (ref)
Yes	1.39 (1.28-1.50)	0.99 (0.93-1.06)
Hypercholesterolemia		
No	1 (ref)	1 (ref)
Yes	1.28 (1.19-1.37)	0.98 (0.93-1.04)
Metabolic status		
Healthy	1 (ref)	1 (ref)
Unhealthy	1.38 (1.29-1.47)	0.99 (0.94-1.04)
BMI-metabolic status		
Metabolically Healthy-Normal Weight	1 (ref)	1 (ref)
Metabolically Healthy-Overweight	0.95 (0.87-1.05)	1.02 (0.94-1.10)
Metabolically Healthy-Obese	1.00 (0.79-1.26)	1.09 (0.90-1.32)
Metabolically Unhealthy-Normal Weight	1.32 (1.21-1.45)	0.96 (0.89-1.04)
Metabolically Unhealthy-Overweight	1.39 (1.27-1.52)	1.00 (0.93-1.07)
Metabolically Unhealthy-Obese	1.32 (1.12-1.55)	1.21 (1.06-1.37)

OR: Odds-ratio; CI: Confidence Interval

Analyses adjusted for age, sex, socioeconomic status, marital status, physical activity, smoking status, alcohol, fruits and vegetables consumption.

Table 3: The association (OR (95% CI)) of metabolic health status (1990/96) with depressive symptoms in analyses stratified by BMI categories.

	Intercept OR (95% CI)	Slope OR (95% CI)
Normal weight		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.31 (1.19-1.43)	0.97 (0.90-1.04)
Overweight		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.47 (1.33-1.63)	0.97 (0.90-1.06)
Obese		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.32 (1.00-1.74)	1.12 (0.89-1.40)

OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval.

Analyses adjusted for age, sex, socioeconomic status, marital status, physical activity, smoking status, alcohol, fruits and vegetables consumption.

Table S1: The association (OR (95% CI)) of Body Mass Index, metabolic risk factors, metabolic status and BMI-metabolic status phenotypes (1990-96) with depressive symptoms in 3 classes (1996/2012)

	Depressive episodes	
	≤ 3 vs 0	≤ 4 vs 0
BMI		
Normal weight	1	1
Overweight	1.07 (0.99-1.16)	1.07 (0.95-1.20)
Obesity	1.17 (1.01-1.37)	1.25 (1.00-1.55)
Type 2 diabetes		
No	1	1
Yes	1.34 (1.11-1.63)	1.80 (1.40-2.31)
Hypertension		
No	1	1
Yes	1.31 (1.20-1.44)	1.60 (1.41-1.82)
Hypercholesterolemia		
No	1	1
Yes	1.23 (1.14-1.33)	1.50 (1.34-1.68)
Metabolic status		
Healthy	1 (ref)	1 (ref)
Unhealthy	1.30 (1.21-1.40)	1.66 (1.49-1.85)
BMI-metabolic status		
Metabolically Healthy-Normal Weight	1	1
Metabolically Healthy-Overweight	1.06 (0.95-1.17)	0.87 (0.73-1.02)
Metabolically Healthy-Obese	0.96 (0.74-1.25)	1.07 (0.74-1.56)
Metabolically Unhealthy-Normal Weight	1.30 (1.16-1.44)	1.48 (1.28-1.72)
Metabolically Unhealthy-Overweight	1.32 (1.19-1.47)	1.69 (1.45-1.96)
Metabolically Unhealthy-Obese	1.50 (1.24-1.82)	1.70 (1.30-2.22)

OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval

Analyses adjusted for age, sex, socioeconomic status, marital status, physical activity, smoking status, alcohol, fruits and vegetables consumption.

Table S2: The association (OR (95% CI)) of metabolic health status (1990/96) with depressive symptoms in 3 classes in analyses stratified by BMI categories.

	Episodes de dépression	
	≤ 3 vs 0	≥ 4 vs 0
Normal weight		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.30 (1.16-1.45)	1.47 (1.27-1.71)
Overweight		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.25 (1.12-1.39)	1.97 (1.66-2.34)
Obese		
Metabolically healthy	1	1
Metabolically unhealthy	1.60 (1.18-2.21)	1.61 (1.03-2.54)

OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval

Analyses adjusted for age, sex, socioeconomic status, marital status, physical activity, smoking status, alcohol, fruits and vegetables consumption.