

Mémoire de Maîtrise en médecine No

Metabolically healthy obesity: Est-elle une condition stable ? Quels facteurs associés à sa conversion ?

Étudiant

Mekhloufi Samira

Tuteur

Pr. Vollenweider Peter
Dpt de Médecine interne.

Co-tuteur

Pr. Marques-Vidal Pedro
Dpt de Médecine interne.

Expert

Pr. Puder Jardena
Dpt d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme.

Lausanne 2018

Metabolically Healthy obesity : est-elle une condition stable ? Quels facteurs associés à sa conversion ?

Samira Mekhloufi, Pr. Pedro Marques-Vidal, Pr. Peter Vollenweider.

Résumé

Objectif : L'obésité métaboliquement normale ou Metabolically Healthy Obesity (MHO) a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années mais peu se sont intéressées à l'évolution de la prévalence au cours des années ainsi que les facteurs prédictifs associés à la perte du profil métabolique sain de ce phénotype. Cette étude a évalué 1) l'évolution de la prévalence et la stabilité de MHO au cours de 10.7 ans de suivi et 2) les facteurs prédictifs associés à la transition vers un statut métabolique anormal.

Méthodologie : L'analyse a été faite sur les participants de l'étude prospective CoLaus, suivis sur une durée de 10.7 ans. L'obésité était définie par un IMC ≥ 30 kg/m² et trois définitions du statut métabolique normal ont été utilisées.

Résultats : Le nombre de participants obèses avec un statut métabolique normal variait de 116 à 192 selon la définition choisie. À 10.7 ans de suivi, la prévalence a augmenté de 0.4 à 1.1% selon la définition choisie, mais il s'agissait principalement de la transition des sujets de poids normal métaboliquement sain vers le statut MHO. Concernant la stabilité de ce phénotype au cours des deux suivis ; 39% à 57.3% des sujets MHO ont perdu leur statut métabolique normal à 5.5 ans et 36.4% à 45.6% l'ont perdu à 10.7 ans. Les facteurs prédictifs communs aux trois définitions qui étaient systématiquement associés à la perte du statut métabolique normal au cours du premier et du deuxième suivi sont : une dyslipidémie, une pression artérielle haute ainsi que des valeurs hautes de glycémie à jeun et d'indice de HOMA.

Conclusion : La prévalence de MHO augmente au cours des années, cette augmentation étant due principalement à la transition des personnes de poids et de profil métabolique normal vers MHO. Entre un tiers et la moitié des sujets MHO perdent leur profil métabolique normal au cours des années ce qui démontre qu'il s'agit d'un phénotype instable et à risque de complications cardio-métaboliques. Un profil lipidique, glycémique et inflammatoire défavorable pourrait prédire la conversion du statut métabolique normal des sujets MHO à moyen et à long terme.

Mots clés : Metabolically Healthy obesity, Metabolically Unhealthy obesity, stabilité, prévalence, facteurs prédictifs, dyslipidémie.

I. Introduction

Plusieurs études ont reporté que l'obésité est une situation clinique hétérogène. Les sujets ayant une *Metabolically Healthy Obesity* (MHO) sont définis comme des sujets obèses avec un profil métabolique normal (1–5), une sensibilité à l'insuline augmentée, une diminution de la prévalence de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie ainsi qu'un profil inflammatoire et immunologique favorable (6,7). La prévalence de MHO varie considérablement selon les critères utilisés pour définir l'obésité : 3.3 à 43.3% pour l'Indice de Masse Corporelle (IMC), 5.7 à 57.5 % pour la circonférence abdominale (CA) et 6.4 à 55.5% pour l'indice de masse grasse (8). L'absence d'une définition universelle de MHO fait que la comparaison entre les différentes études soit difficile et amène à des résultats contradictoires. Actuellement plusieurs études ont suggéré que, en comparaison à des sujets de poids et de profil métabolique normal ou *Metabolically Healthy Normal Weight* (MHNW), les sujets MHO ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires (9,10), de diabète type 2 (11–15), et de toutes causes de mortalité (10,16,17). Inversement, d'autres études n'ont pas réussi à prouver une augmentation du risque cardio-vasculaire (18–21), de toutes causes de mortalité (20,22,23) ou de la mortalité cardio-vasculaire (20,24).

La stabilité de MHO au cours des années constitue un élément important dans la compréhension de ce phénotype. De façon intéressante, la majorité de ces études ont reporté que MHO n'est pas une situation clinique stable et constitue une étape transitoire vers les complications métaboliques. Selon les études, entre un tiers (18,25) à la moitié (26–28) ou même plus (29,30) des sujets MHO ont perdu leur profil métabolique favorable au cours des années. Cette différence concernant les résultats peut être expliquée par les différentes définitions de MHO utilisées ou par la durée de suivi lors des études qui varie entre 6 et 30 ans. Plus d'études longitudinales sont requises pour une meilleure compréhension de la course naturelle de MHO aussi bien que ses facteurs prédictifs.

Cette étude a eu comme objectif de : a) évaluer la prévalence et l'évolution du phénotype MHO au cours de 10 ans de suivi, b) évaluer les facteurs prédictifs associés à la perte du statut métabolique normal des sujets MHO.

II. Matériels et méthode

- ***Population de l'étude:***

Cette analyse a inclus les participants de l'étude CoLaus (31). L'étude CoLaus est une étude prospective longitudinale qui a eu comme objectif d'évaluer la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires, leurs déterminants génétiques ainsi que l'incidence des maladies cardio-vasculaires dans un échantillon des habitants de Lausanne. Le recrutement initial a eu lieu entre Juin 2003 et Mai 2006, et le premier suivi entre Avril 2009 et Septembre 2012 soit 5,5 ans en moyenne

après la collecte des données de base. Le deuxième suivi a eu lieu entre Mai 2014 et Juillet 2016, soit 10.7 ans en moyenne après la collecte des données de base.

- **Mesures physiques:**

La taille et le poids ont été mesurés chez des sujets en sous-vêtement et sans chaussures à l'aide d'une jauge de taille SICA et une balance SICA respectivement. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en divisant le poids (en kg) par la taille (en m²). Le poids normal a été défini comme $18.5 \leq \text{IMC} \leq 24.9 \text{ kg/m}^2$, le surpoids si $25 \leq \text{IMC} \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$ et l'obésité si l'IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Le tour de taille a été mesuré avec un ruban mètre non élastique sur un abdomen déshabillé en passant par l'ombilic. Deux mesures ont été faites et la moyenne (exprimée en centimètres) a été utilisée pour l'analyse. L'obésité abdominale était définie comme une circonférence abdominale (CA) >102 cm pour les hommes et >88 cm pour les femmes.

La pression artérielle (PA) a été mesurée trois fois sur le bras gauche, avec une manchette de taille appropriée, après au minimum 10 minutes de repos en position assise, en utilisant un sphygmomanomètre oscillométrique automatique Omron® HEM (32). La moyenne des deux dernières mesures était utilisée pour l'analyse. L'hypertension artérielle a été définie comme une pression artérielle systolique (PAS) $\geq 140 \text{ mm Hg}$ et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) $\geq 90 \text{ mm Hg}$ et/ou la prise d'un traitement antihypertenseur.

- **Mesures biologiques:**

Une prise de sang veineux (50 ml) a été faite à jeun. Les méthodes suivantes ont été utilisées pour la mesure des différents paramètres: le cholestérol total a été mesuré par CHOD-PAP (1.6-1.7%), high-density lipoprotein-cholesterol (HDLc) par CHOD-PAP + PEG + cyclodextrine (3.6-0.9%), les triglycérides par GPO-PAP (2.9-1.5%), Protéine C-réactive sensible (CRP) par immuno-dosage et latex HS, la glycémie par la méthode de glucose déshydrogénase (2.1-1.0%). L'insuline a été mesurée par un dosage immuno-métrique chimiluminescent à deux sites en phase solide avec un coefficient de variance intra-essai maximal de 13,7%. Le homeostasis model assessment (HOMA) a été calculé à partir du taux d'insuline à jeun et la glycémie à jeun selon la formule suivante : insuline à jeun x glycémie à jeun / 22.5.

- **Critères du Metabolically Healthy obesity (MHO):**

L'obésité a été définie par un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Pour une meilleure sensibilité de l'analyse, le statut métabolique sain a été défini en utilisant les critères selon trois définitions : Meigs *et al* (33), Wildman *et al* (34) et Aguilar-Salinas *et al* (35). Dans cette analyse, nous nous sommes intéressés seulement aux groupes ayant un statut métabolique sain. Ce qui nous fait trois catégories :

- Metabolically Healthy Normal Weight (MHNW).
- Metabolically Healthy Overweight (MHOW).
- Metabolically Healthy Obese (MHO).

Les critères utilisés pour chaque définition sont résumés sur le **tableau 1**.

Tableau 1. Les critères utilisés pour définir le statut métabolique normal.

	Meigs et al. (2006)	Wildman et al. (2008)	Aguilar-Salinas et al. (2008)
Pression artérielle	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg Ou traitement	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg Ou traitement	PAS < 140 mmHg et PAD < 90 Et pas de traitement
Triglycérides	\geq 1,70 mmol/l	\geq 1,70 mmol/l	—
HDL-cholestérol	< 1.04 mmol/l (H) < 1.30 mmol/l (F) Ou traitement	< 1.04 mmol/l (H) < 1.30 mmol/l (F)	\geq 1.00 mmol/l
Glycémie	\geq 5.60 mmol/l Ou traitement	\geq 5.55 mmol/l Ou traitement	< 7.00 mmol/l Et pas de traitement
HOMA	—	\geq 90 ^e percentile	—
Autres	—	CRP \geq 90 ^e percentile	—
Critères de MHO	< 3 de ce qui précède	< 2 de ce qui précède	Tous

PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, CRP: C-reactive protein, HOMA: homeostasis model assessment, MHO : Metabolically Healthy Obesity.

- **Covariables:**

Les données sociodémographiques et comportementales ont été collectées à partir d'un questionnaire auto-reporté. Le statut tabagique a été catégorisé en : jamais fumé, ancien fumeur ou fumeur actuel. La consommation de l'alcool a été évaluée par le questionnement des participants sur le nombre de boissons (verres de vin, bouteilles ou bières, liqueurs ou spiritueux) consommées dans les 7 derniers jours puis catégorisée par la suite en : pas de consommation, 1-6, 7-13 ou \geq 14 boissons/semaine.

L'évaluation de l'activité physique a été faite par des questions sur le type et la durée de l'activité physique en minutes par semaine. Les participants sont considérés comme actifs physiquement s'ils reportent pratiquer au minimum 20 minutes d'activité physique deux fois par semaine.

Le niveau de l'éducation a été évalué par un questionnaire puis classifié en quatre catégories : études universitaires, haute école, apprentissage, scolarité obligatoire. Les antécédents personnels et familiaux de maladies et risques cardiovasculaires ont été collectés par l'anamnèse et catégorisés par positifs ou négatifs.

- **Objectifs:**

L'évaluation de la prévalence de MHO était obtenue par le recensement des personnes MHO en baseline puis lors du premier (5.5 ans) et du deuxième suivi (10.7 ans). Le diagnostic du MHO dans cette analyse a été précédemment détaillé.

La stabilité de MHO au cours des deux suivis a été calculée par la prévalence des sujets MHO lors du baseline (2003-2006) ainsi que ceux qui ont perdu leur profil métabolique initialement sain soit au cours du premier soit du deuxième suivi.

Les facteurs prédictifs associés à la perte du profil métabolique sain ont été obtenus par l'analyse des paramètres sociodémographiques, anthropométriques et biologiques associés à la transition de MHO vers MUHO au cours des deux suivis.

- **Critères d'Exclusion :**

Pour chacune des trois définitions, les critères d'exclusion étaient l'absence de suivi, l'absence des paramètres anthropométriques et de certaines covariables, ainsi qu'un profil métabolique anormal en baseline.

- **Déclaration éthique:**

Le Comité d'éthique de l'Université de Lausanne, devenu par la suite la Commission d'éthique du canton de Vaud (www.cer-vd.ch) a approuvé l'étude CoLaus baseline (référence 16/03, décisions des 13 janvier et 10 février 2003); l'approbation a été renouvelée pour le premier (référence 33/09, décision du 23 février 2009) et le second suivi (référence 26/14, décision du 11 mars 2014). L'étude a été réalisée en accord avec la déclaration d'Helsinki et ses amendements antérieurs, et conformément à la législation suisse. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé avant d'entrer dans l'étude.

- **Analyse statistique:**

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant la version 14.2 de Stata (Stata corp, College Station, TX, USA). Les résultats descriptifs ont été exprimés en nombre de participants (pourcentage) pour les variables catégoriques et en moyenne \pm écart-type ou en médiane et [intervalle interquartile] pour les variables continues. Les analyses bivariées entre les groupes ont été effectuées en utilisant le test chi-carré ou le test exact de Fisher pour les variables catégoriques et l'analyse de variance ou le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues. L'analyse multivariée a été réalisée en utilisant la régression logistique et les résultats ont été exprimés en odds ratio (OR) ajusté et intervalle de confiance à 95% (IC 95%). La signification statistique a été définie par un test bilatéral avec $p < 0,05$.

III. Résultats

- *Sélection des participants*

Parmi les 6733 participants à l'étude CoLaus, 3313 (49.2%) étaient éligibles à participer à la présente analyse selon la définition de Meigs et al, 2456 (36.5%) selon la définition de Wildman et al et 2729 (40.5%) selon la définition de Aguilar-Salinas. Les critères d'inclusion des participants selon les trois définitions sont illustrés dans la **Figure 1**. La prévalence de MHO était de 5.8%, 4.7% et 6.7% selon les trois définitions respectivement.

- *Caractéristiques des participants*

Le **tableau 2** montre les caractéristiques de l'échantillon en tenant compte du profil métabolique défini selon Meigs et al. et l'IMC comme définition de l'obésité. Ce qui fait trois catégories ; MHNW: Metabolically Healthy Normal Weight, MHOW: Metabolically Healthy Overweight, MHO: Metabolically Healthy Obesity. Tous les participants avaient au départ un profil métabolique normal. Les participants étaient plus souvent des femmes (57.9%) d'âge moyen de 50 ans, avec moins de fumeurs actifs (24.5%), moins de consommateurs d'alcool (14.3%) et plus actifs physiquement (57.7%). Les sujets de poids normal représentaient 61.1% (n= 2025) vs. 33.1% (n= 1096) de sujets en surpoids et 5.8% de sujets obèses (n=192).

Figure 1. Critères d'inclusion dans l'analyse selon les définitions de Meigs *et al.* (A), Aguilar Salinas *et al.* (B) et Wildman *et al.* (C).

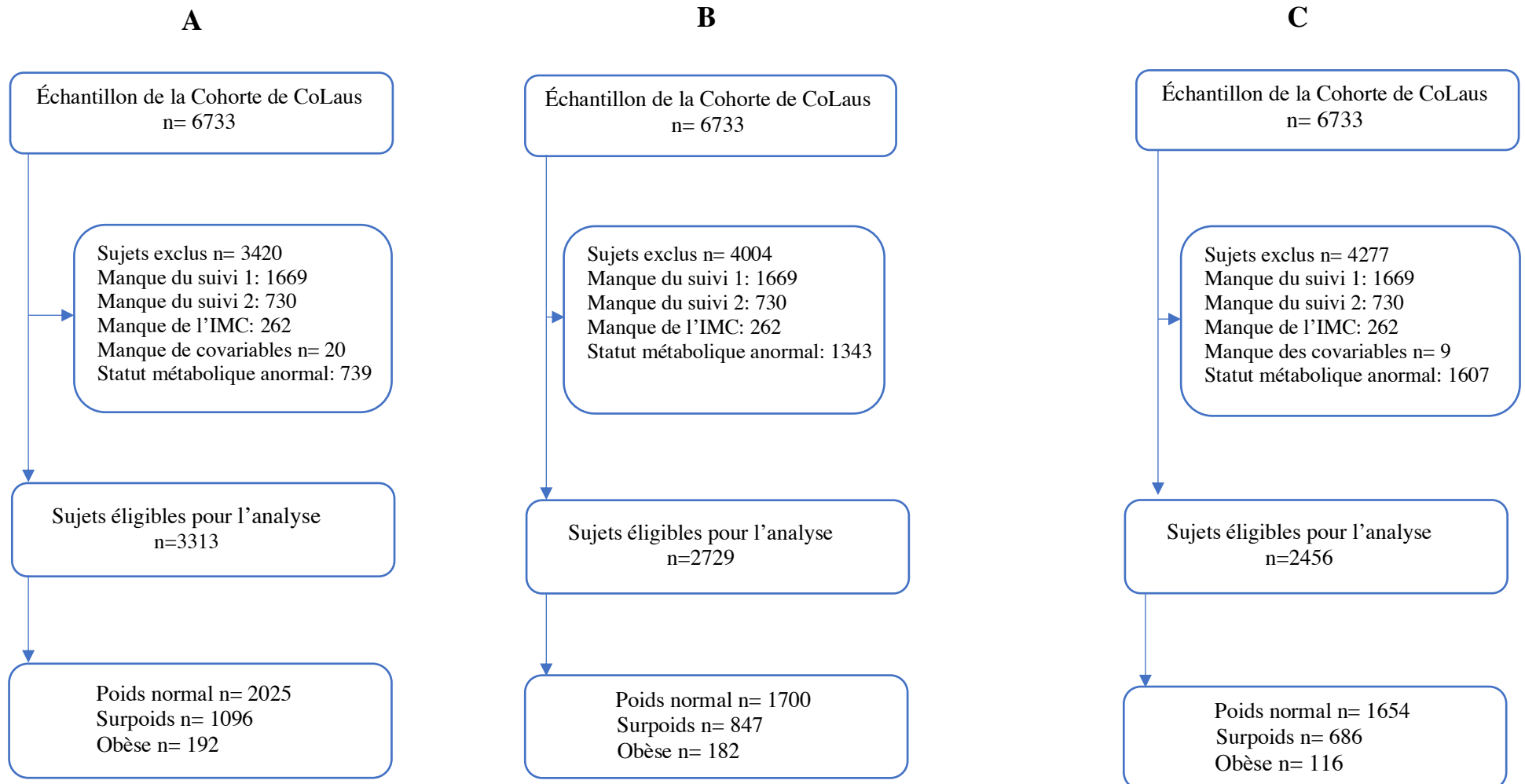


Tableau 2: Caractéristiques des participants en baseline selon l'indice de de masse corporelle et la définition de Meigs et al. Étude CoLaus, Lausanne, Suisse.

	MHNW	MHOW	MHO	p-value
N (%)	2025	1096	192	
Femme (%)	1333 (65.8)	475 (43.3)	111 (57.8)	<0.001
Age (années)	49.9 ± 9.9	51.8 ± 10.4	51.1 ± 10.3	<0.001
Activité physique (%)	1254 (61.9)	570 (52)	88 (45.8)	<0.001
Statut tabagique (%)				0.006
Jamais	884 (43.7)	462 (42.2)	81 (42.2)	
Ancien	612 (30.2)	387 (35.3)	74 (38.5)	
Actuel	528 (26.1)	247 (22.5)	37 (19.3)	
Consommation d'alcool (%)				<0.001
Absence	500 (24.7)	265 (24.2)	76 (39.6)	
1-6 boissons/semaine	855 (42.2)	414 (37.8)	61 (31.8)	
7-13 boissons/semaine	415 (20.5)	226 (20.6)	29 (15.1)	
≥ 14 boissons/semaine	255 (12.6)	191 (17.4)	26 (13.5)	
Éducation (%)				<0.001
Universitaire	549 (27.1)	223 (20.4)	23 (12)	
Haute école	583 (28.8)	281 (25.7)	42 (21.9)	
Apprentissage	649 (32.1)	400 (36.5)	74 (38.5)	
Scolarité obligatoire	243 (12)	191 (17.4)	53 (27.6)	
PAS (mm Hg)	121 ± 16	128 ± 16	128 ± 16	<0.001
PAD (mm Hg)	76 ± 10	80 ± 10	81 ± 10	<0.001
TG (mmol/l)	1.01 ± 0.53	1.3 ± 0.79	1.25 ± 0.7	<0.001
LDLc (mmol/l)	3.14 ± 0.84	3.5 ± 0.9	3.38 ± 0.88	<0.001
HDLc (mmol/l)	1.82 ± 0.43	1.58 ± 0.36	1.55 ± 0.36	<0.001
CRP (mg/l)	1.54 ± 2.56	2.36 ± 3.09	4.33 ± 4.66	<0.001
Glycémie à jeun (mmol/l)	5.19 ± 0.55	5.41 ± 0.81	5.37 ± 0.79	<0.001
HOMA	1.51 ± 0.98	1.96 ± 1.15	2.55 ± 1.42	<0.001

MHNW: Metabolically Healthy Normal Weight, MHOW: Metabolically Healthy Overweigh, MHO: Metabolically Healthy Obesity, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, TG: triglycérides, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, CRP: C-reactive protein, HOMA: homeostasis model assessment. Le statut métabolique sain a été défini selon la définition de Meigs et al. Les résultats sont exprimés en nombre de participants et (pourcentage) pour les variables catégorielles et en tant que moyenne ± écart-type pour les variables continues. Des analyses bivariées entre les groupes ont été effectuées en utilisant le test de Chi-carré ou de Fisher exact pour les variables catégorielles et l'analyse de la variance pour les variables continues.

- **Caractéristiques des sujets MHO**

Les sujets MHO étaient plus souvent des femmes (57.8%), d'âge moyen de 51 ans, avaient tendance à être moins actifs physiquement (45.8%) que les MHNW, mais moins fumeurs actifs (19.3%), moins consommateurs d'alcool (39.6%) que les sujets MHNW et MHOW.

Concernant les paramètres biologiques, les sujets MHO en comparaison avec leurs homologues de poids normal avaient une prévalence plus élevée d'anomalies métaboliques en l'occurrence un faible taux de HDLc, des taux plus élevés de TG, LDLc, glycémie à jeun et HOMA, une PA plus haute ainsi qu'une valeur de CRP double par rapport au MHNW.

- ***Suivi de la prévalence de MHO au cours de 10 ans***

La prévalence de MHO a augmenté en fin de suivi pour deux définitions sur trois (Meigs et al, Aguilar Salinas et al) et est restée stable pour la définition de Wildman.

- Selon les critères de Meigs *et al* : Entre le baseline et le deuxième suivi, la prévalence variait de 5.8% à 6.9 % soit une augmentation de 1.1% en 10.7 ans.
- Selon les critères de Aguilar Salinas *et al* : la prévalence variait de 6.6 % à 7% soit une augmentation de 0.4% en fin de suivi.
- Selon les critères de Wildman *et al* : la prévalence était restée stable au cours des 10.7 ans de suivi et était de 4.7%.

Plus de la moitié des sujets MHO du deuxième suivi était issue des MHNW, 59.5% selon Meigs, 54.9% selon Aguilar Salinas et 58.6% selon Wildman. Le **tableau 3** résume la prévalence de MHO lors de l'inclusion, premier et deuxième suivi.

Tableau 3: Prévalence de MHO en baseline, premier et deuxième suivi, stratifiée selon trois définitions du statut métabolique et l'Indice de Masse Corporelle. Étude CoLaus, Lausanne, Suisse.

	Meigs	Aguilar salinas	Wildman
Baseline	192 (5,8)	182 (6,66)	116 (4,72)
Premier suivi (5.5 ans)	125 (3,8)	160 (5,86)	69 (2,80)
Deuxième suivi (10.7 ans)	230 (6,9)	193 (7,07)	116 (4,72)

MHO: Metabolically Healthy Obesity. Les résultats sont exprimés en nombre de participants et (pourcentage).

- ***Stabilité de MHO au cours des 10 ans***

Nous avons suivi le devenir des sujets MHO initiaux à 5.5 et à 10.7 ans, nous nous sommes intéressés lors de cette analyse au maintien du statut métabolique des sujets MHO initiaux plutôt que la variation du poids. En effet, pendant tout le suivi les sujets MHO avaient tendance soit à perdre du poids pour devenir des MHNW ou MUHNW soit de maintenir leur poids pour devenir

des MHO ou MUHO. Pour faire l'analyse de la stabilité du profil métabolique normal, nous avons regroupé les sujets à statut métabolique similaire, ce qui nous fait deux groupes : MHO-NW et MUHO-NW.

L'évolution était instable tout au long des deux suivis quelque soient les critères utilisés pour définir le statut métabolique. D'une manière générale, au premier suivi nous avons constaté qu'il y'a eu plus de perte que de maintien du statut métabolique normal sauf pour un seul groupe (Aguilar Salinas) où la stabilité du statut des sujets MHO dépassait 60%. Au deuxième suivi l'incidence de MHO-NW a ré-augmenté dans tous les groupes par rapport au premier suivi en dépassant 50%.

➤ **Premier suivi (5.5ans)**

Pour deux définitions sur trois, plus de la moitié des participants (57.3% selon Meigs et 62% selon Wildman vs 39% selon Aguilar Salinas) avait perdu le statut métabolique normal et sont devenus des MUHO-NW, les autres participants avaient maintenu le profil métabolique sain de MHO-NW (42.7% selon Meigs et 37.9% selon Wildman vs 61% selon Aguilar Salinas).

➤ **Deuxième suivi (10.7 ans)**

Tous les groupes ont connu une augmentation de la prévalence des MHO-NW à 10.7 ans de suivi qui dépassait la moitié (63.5% selon Meigs, 54.3% selon Wildman, 56.6% selon Aguilar Salinas). Cette augmentation est due à la reprise du statut métabolique normal chez certains MUHO-NW du premier suivi, ces derniers représentaient 36.4% selon Meigs, 45.6% selon Wildman et 43.4% selon Aguilar Salinas.

La **figure 2** montre les variations du statut métabolique des sujets MHO initiaux au cours de 10 ans de suivi, en passant par le baseline, 5.5 ans puis 10.7 ans de suivi.

• **Facteurs prédictifs de la perte du statut métabolique normal des sujets MHO**

Nous avons comparé l'évolution des paramètres sociodémographiques, anthropométriques et biologiques à 5.5 ans et à 10.7 ans chez les sujets MHO-NW et MUHO-NW. Au moins la moitié des paramètres était en faveur de la perte du statut métabolique normal des sujets MHO au cours du premier et du deuxième suivi. Certains facteurs étaient communs et d'autres spécifiques à chaque définition.

D'une manière générale les paramètres communs aux trois définitions au premier suivi étaient ; une PA plus haute, des valeurs plus élevées de TG et des taux faibles de HDLc. Au deuxième suivi nous trouvons des valeurs hautes de TG, glycémie à jeun et indice HOMA ainsi qu'une PA plus élevée.

Ci-dessous nous exposons les détails des facteurs prédictifs du changement du statut MHO vers MUHO selon chaque définition.

➤ *Selon les critères de Meigs et al.*

Au premier suivi les MHO ayant perdu le statut métabolique normal étaient plus souvent des femmes, plus âgés (53.1 vs 48.2 ans), avaient une consommation d'alcool à risque, des taux faibles de HDLc ainsi que des taux élevés de TG, LDLc et l'indice HOMA. Au deuxième suivi les MUHO avaient deux nouveaux paramètres ; un IMC et une CRP plus élevés en plus d'une PA plus haute, des taux faibles de HDLc ainsi que des valeurs élevées de TG, Glycémie à jeun et l'indice de HOMA. La différence n'était pas significative pour les autres paramètres.

➤ *Selon les critères de Wildman et al.*

Au premier suivi, les sujets MUHO avaient une CA plus élevée, une PA plus haute ainsi que des taux élevés de TG, LDLc, CRP et des taux faibles de HDLc. Au deuxième suivi Les sujets MUHO étaient plus âgés (51.2 vs 48.8 ans), avaient une consommation d'alcool à risque, des paramètres anthropométriques élevés en l'occurrence l'IMC et la CA, avaient une PA plus haute, des valeurs élevées de TG, CRP, Glycémie à jeun et l'indice HOMA. La différence entre les deux groupes n'était pas significative pour les autres paramètres.

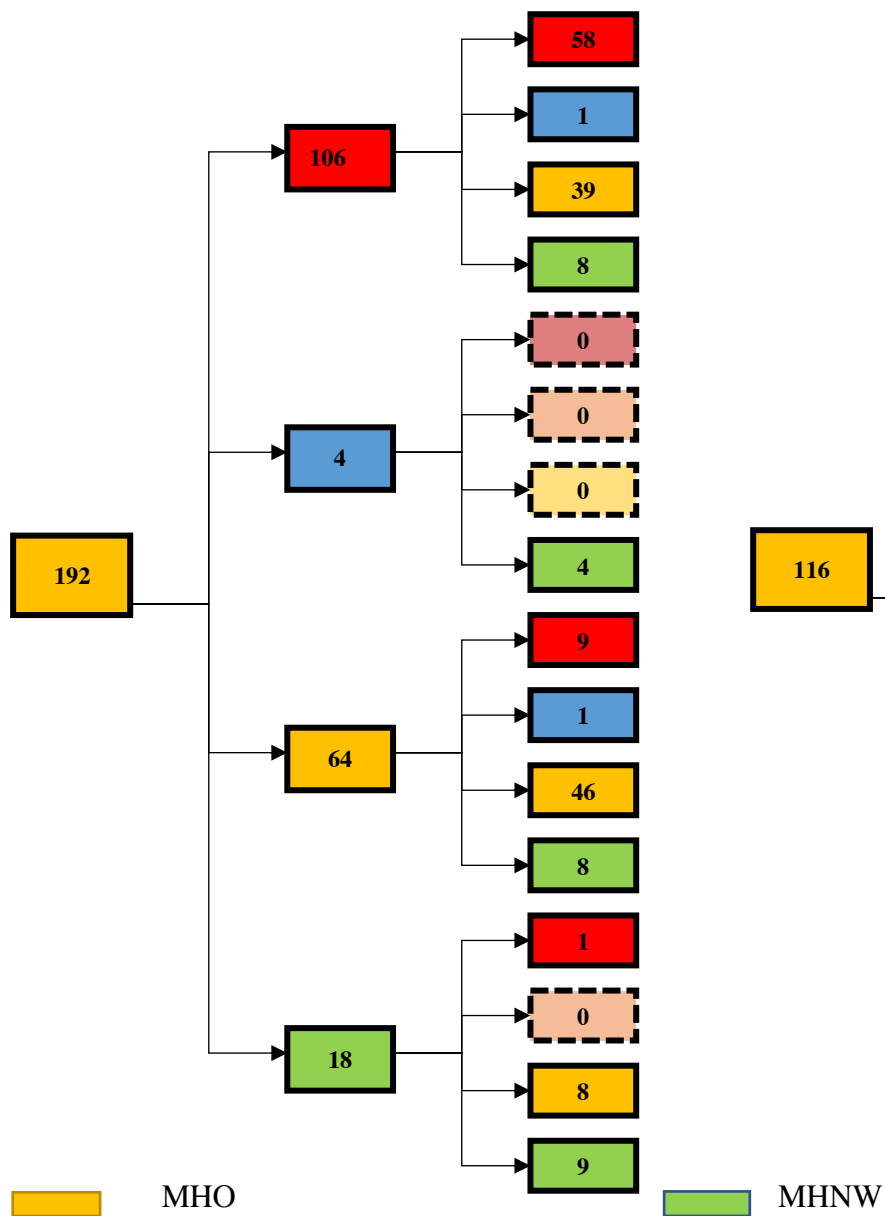
➤ *Selon les critères de Aguilar Salinas et al.*

Au premier suivi, les femmes étaient plus susceptibles à perdre le statut métabolique sain, les sujets MUHO étaient plus âgés (51.1 vs 47.6 ans) avec une CA plus élevée, une PA plus haute, des valeurs élevées de TG, glycémie à jeun et l'indice de HOMA ainsi que des taux faibles de HDLc. Au deuxième suivi et en plus des paramètres du premier suivi, les sujets MUHO étaient plus souvent des anciens fumeurs avec une consommation d'alcool plus importante et des taux plus élevés de LDLc. La différence entre les deux groupes n'était pas significative concernant les autres paramètres.

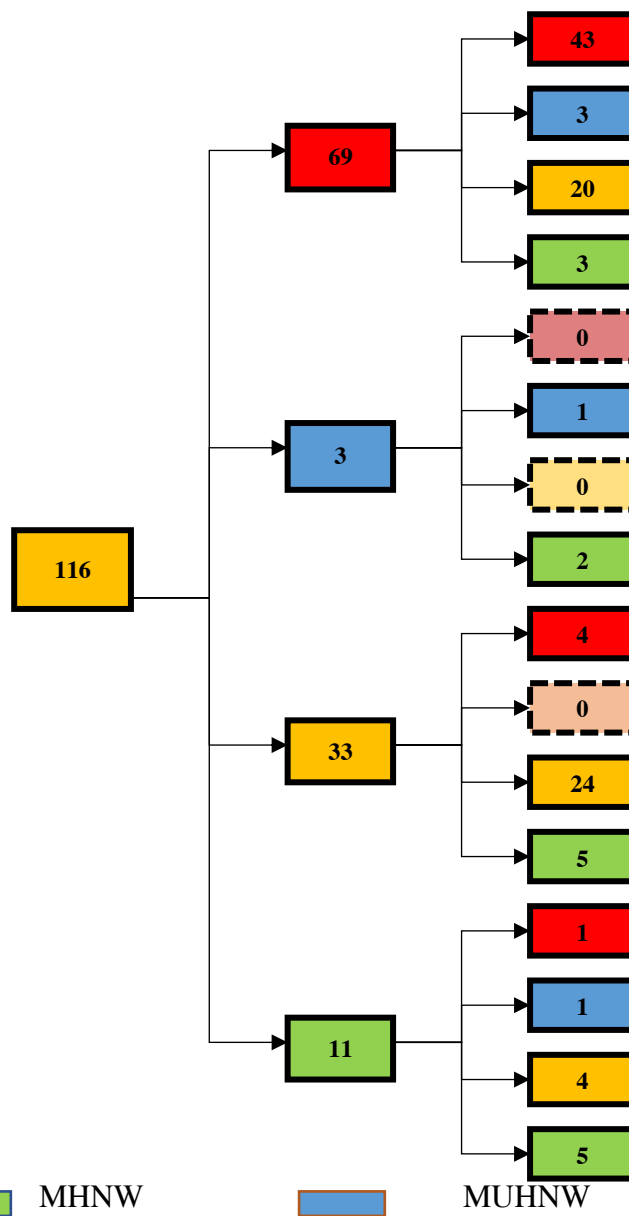
Les **tableaux 4 et 5** résument les facteurs associés à la conversion du statut métabolique des sujets MHO lors du premier et deuxième suivi respectivement selon les trois définitions.

Figure 2. Évolution des participants MHO au cours de 10 ans de suivi.

Selon les critères de Meigs et al.



Selon les critères de Wildman et al.



Selon les critères de Aguilar-Salinas et al.

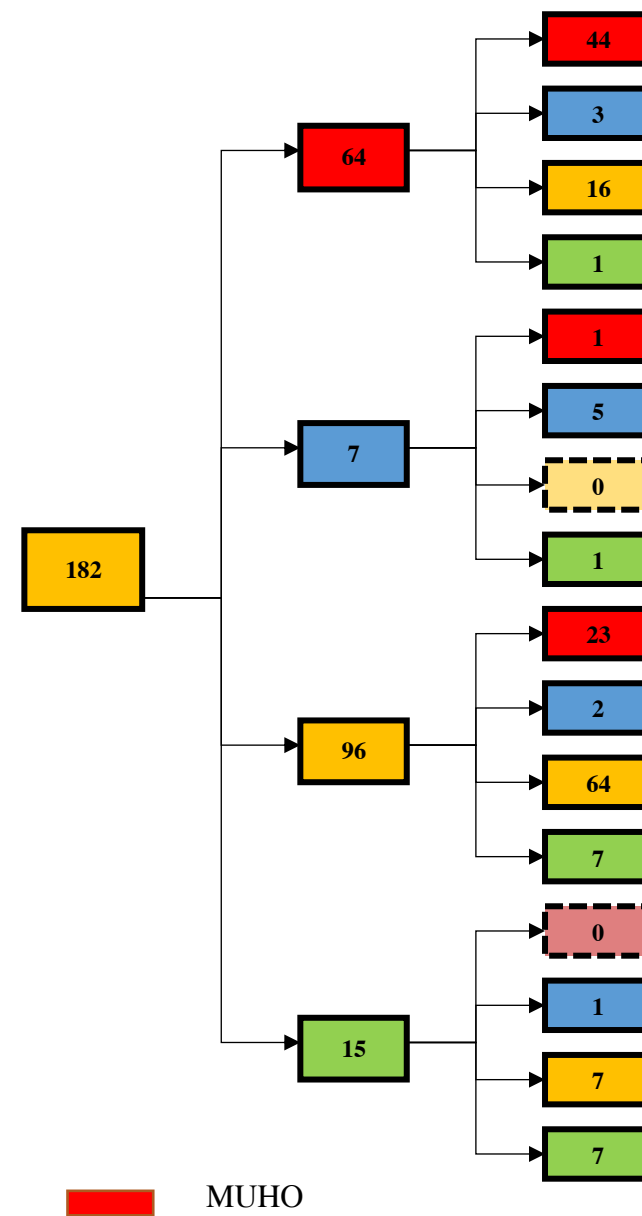


Tableau 4: Facteurs associés à la perte du statut métabolique normal des sujets MHO au cours du premier suivi (5.5 ans). Étude CoLaus, Lausanne, Suisse.

	Meigs			Aguilar-Salinas			Wildman		
	MHO-NW	MUHO-NW	p-value	MHO-NW	MUHO-NW	p-value	MHO-NW	MUHO-NW	p-value
N (%)	82 (42,7)	110 (57,3)		111 (61)	71(39)		44 (37,9)	72 (62)	
Femme (%)	57 (69,5)	54 (49,09)	0.005	72 (64,86)	36 (50,7)	0.041	32 (72,7)	37 (51,3)	0.258
Age (années)	48.2 ± 9.1	53.1 ± 10.6	<0.001	48.3 ± 8,9	50,4 ± 8,6	0,057	48.8 ± 8	51.2 ± 910	0.117
C. abdominale (cm ²)	101.8 ± 9.9	103.1±8.7	0.174	102.4 ± 9.1	104.8 ± 9.5	0.043	100.3 ± 7.7	103.7 ± 9.4	0.022
IMC (kg/m ²)	32.5 ± 2.7	33.1 ± 3.4	0.092	32.8 ± 2.6	33.1 ± 2.9	0.241	32.2 ± 2.6	32.7 ± 2.8	0.166
Activité physique (%)	38 (46,34)	50 (45,45)	0.903	43 (38,7)	32 (45)	0,244	23(52,2)	30 (41,6)	0.179
Statut tabagique (%)			0.236			0.940			0.421
Jamais	38 (46,34)	43 (39,09)		48 (43,24)	30 (42,25)		22 (50)	27 (37,5)	
Ancien	26 (31,7)	48 (43,64)		41 (36,9)	28 (39,4)		14 (31,8)	30 (41,6)	
Actuel	18 (21,95)	19 (17,27)		22 (19,8)	13 (18,3)		8 (18,1)	15 (20,8)	
Consommation d'alcool (%)			0.050			0.344			0.504
Absence	38 (46,34)	38 (34,5)		49 (44,1)	24 (33,8)		17 (38,6)	27 (37,5)	
1-6 boissons/semaine	27 (32,9)	34 (30,9)		34 (30,6)	26 (36,6)		17 (38,6)	20 (27,7)	
7-13 boissons/semaine	12 (14,6)	17 (15,45)		18 (16,2)	10 (14,08)		6 (13,6)	13 (18,06)	
≥ 14 boissons/semaine	5 (6,1)	21 (19,09)		10 (9)	11 (15,5)		4 (9,09)	12 (16,6)	
Éducation (%)			0.338			0.135			0.805
Universitaire	13 (15,85)	10 (9,09)		12 (10,8)	12 (16,9)		8 (18,1)	9(12,5)	
Haute école	20 (24,4)	22 (20)		29 (26,1)	11 (15,5)		8 (18,1)	17 (23,6)	
Apprentissage	30 (36,6)	44 (40)		44 (39,6)	24 (33,8)		18 (40,9)	29 (40,2)	
Scolarité obligatoire	19 (23,1)	34 (30,9)		26 (23,4)	24 (33,8)		10 (22,7)	17 (23,6)	
PAS (mm Hg)	123 ± 15	131 ± 16	<0.001	119 ± 10	125 ± 9	<0.001	119 ± 10	127 ± 18	0.004
PAD (mm Hg)	79 ± 8	82 ± 10	0.007	77 ± 7	80 ± 6	0.001	77 ± 7	81 ± 10	0.025
TG (mmol/l)	1.09 ± 0.43	1.36 ± 0.83	0.004	1,43 ± 0,83	1,71 ± 0,98	0,020	0,94 ± 0,30	1,26 ± 0,55	<0.001
LDLc (mmol/l)	3.21 ± 0.85	3.49 ± 0.88	0.014	3,43 ± 0,88	3,46 ± 0,96	0,418	3,42 ± 0,86	3,67 ± 0,85	0.020
HDLc (mmol/l)	1.65 ± 0.38	1.47 ± 0.31	<0.001	1,51 ± 0,36	1,39 ± 0,37	0,016	1,67 ± 0,33	1,48 ± 0,31	<0.001
CRP (mg/l)	3.48 ± 4.2	3.89 ± 3.9	0.249	3,7 ± 4,17	4,3 ± 4,75	0,174	2,1 ± 1,9	3,5 ± 3,9	0.017
Glycémie à jeun (mmol/l)	5.31 ± 0.72	5.40 ± 0.84	0.224	5,4 ± 0,45	5,67 ± 0,59	<0.001	5,1 ± 0,44	5,2 ± 0,4	0.197
HOMA	2.29 ± 1.20	2.73 ± 1.54	0.023	2,54 ± 1,17	3,43 ± 2,06	<0.001	2,07 ± 0,9	2,2 ± 0,9	0.234

MHO-NW: Metabolically Healthy Obesity or Normal Weight, MUHO-NW: Metabolically Unhealthy Obesity or Normal Weight, IMC: indice de masse corporelle, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, TG: triglycérides, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, CRP: C-reactive protein, HOMA: homeostasis model assessment. Les résultats sont exprimés en nombre de participants et (pourcentage) pour les variables catégorielles et en tant que moyenne ± écart-type pour les variables continues. Des analyses bivariées entre les groupes ont été effectuées en utilisant le test de Chi-carré ou de Fisher exact pour les variables catégorielles et l'analyse de la variance pour les variables continues.

Tableau 5: Facteurs associés à la perte du statut métabolique normal des MHO au cours du deuxième suivi (10.7 ans). Étude CoLaus, Lausanne, Suisse.

	Meigs			Aguilar-Salinas			Wildman		
	MHO-NW	MUHO-NW	p-value	MHO-NW	MUHO-NW	p-value	MHO-NW	MUHO-NW	p-value
N (%)	122 (63,5)	70 (36,5)		103 (56,6)	79 (43,4)		63 (54,3)	53 (45,6)	
Femme (%)	74 (60,6)	37 (52,8)	0,184	70 (67,96)	38 (48,1)	0,005	39 (61,9)	30 (56,6)	0,348
Age (années)	50.4 ± 10	52.3 ± 10	0,110	47.6 ± 8,6	51,1 ± 8,8	0,004	48.5 ± 9	52.3 ± 10,4	0,022
C. abdominale (cm)	101.7 ± 9.6	103.9 ± 8.4	0,054	102 ± 9.2	105.1 ± 9.2	0,012	100.6 ± 8.4	104.6 ± 9	0,008
IMC (kg/m ²)	32.5 ± 2.8	33.3 ± 3.4	0,040	32.91 ± 2.7	32.93 ± 2,8	0,481	32.09 ± 2.4	33.06 ± 3	0,029
Activité physique	59 (48,36)	29 (41,43)	0,219	44 (42,7)	31 (39,2)	0,375	31(49,2)	22 (41,5)	0,261
Statut tabagique			0,549			0,041			0,261
Jamais	55 (45,08)	26 (37,14)		51 (49,5)	27 (34,1)		31 (49,2)	18 (33,9)	
Ancien	45 (36,9)	29 (41,4)		31 (30,1)	38 (48,1)		21 (33,3)	23 (43,4)	
Actuel	22 (18,03)	15 (21,4)		21 (20,3)	14 (17,7)		11 (17,4)	12 (22,6)	
Consommation			0,090			0,041			0,011
Absence	46 (37,7)	30 (42,8)		50 (48,5)	23 (29,7)		19 (30,1)	25 (47,1)	
1-6	45 (36,9)	16 (22,8)		31 (30,1)	29 (36,7)		28 (44,4)	9 (16,9)	
7-13	19 (15,5)	10 (14,3)		14 (13,5)	14 (17,7)		10 (15,8)	9 (16,9)	
≥ 14	12 (9,8)	14 (20)		8 (7,7)	13 (16,4)		6 (9,5)	10 (18,8)	
Éducation (%)			0,074			0,808			0,845
Universitaire	18 (14,75)	5 (7,14)		12 (11,6)	12 (15,1)		10 (15,8)	7 (13,2)	
Haute école	31 (25,4)	11 (15,7)		23 (22,3)	17 (21,5)		13 (20,6)	12 (22,6)	
Apprentissage	45 (36,8)	29 (41,4)		41 (39,8)	27 (34,1)		27 (40,8)	20 (37,7)	
Scolarité	28 (22,9)	25 (35,7)		27 (26,2)	23 (29,1)		13 (20,6)	14 (26,4)	
PAS (mm Hg)	126 ± 16	130 ± 15	0,029	119 ± 10	125 ± 9	<0,001	122 ± 13	127 ± 19	0,040
PAD (mm Hg)	80 ± 9	82 ± 9	0,047	77 ± 7	80 ± 6	<0,001	79 ± 8	80 ± 11	0,262
TG (mmol/l)	1.10 ± 0.49	1.49 ± 0.92	<0,001	1.34 ± 0,74	1.80 ± 1,03	<0,001	1.01 ± 0.40	1.29 ± 0.55	0,001
LDLc (mmol/l)	3.31 ± 0.91	3.48 ± 0.81	0,095	3.49 ± 1.01	3.39 ± 0.77	0,495	3.24 ± 0.86	3.48 ± 0.99	0,079
HDLc (mmol/l)	1.60 ± 0.38	1.45 ± 0.27	0,003	1.54 ± 0.4	1.36 ± 0.29	<0,001	1.58 ± 0.34	1.51 ± 0.33	0,144
CRP (mg/l)	3.05 ± 3.4	4.88 ± 4.7	0,001	3.51 ± 4.02	4.51 ± 4.82	0,067	2.3 ± 2.2	3.8 ± 4.2	0,009
Glycémie à jeun	5.29 ± 0.6	5.36 ± 0.78	0,040	5.39 ± 0.48	5.66 ± 0,57	<0,001	5.15 ± 0.35	5.3 ± 0.45	0,025
HOMA	2.4 ± 1.15	2.79 ± 1.54	0,038	2.55 ± 1.30	3.34 ± 1.91	0,001	2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	0,033

MHO-NW: Metabolically Healthy Obesity or Normal Weight, MUHO-NW: Metabolically Unhealthy Obesity or Normal Weight, IMC: indice de masse corporelle, PAS: pression artérielle systolique, PAD: pression artérielle diastolique, TG: triglycérides, HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol, CRP: C-reactive protein, HOMA: homeostasis model assessment. Les résultats sont exprimés en nombre de participants et (pourcentage) pour les variables catégorielles et en tant que moyenne ± écart-type pour les variables continues. Des analyses bivariées entre les groupes ont été effectuées en utilisant le test de Chi-carré ou de Fisher exact pour les variables catégorielles et l'analyse de la variance pour les variables continues.

IV. Discussion

Dans cette étude prospective, l'objectif était d'analyser l'évolution de la prévalence de la MHO, sa stabilité ainsi que les facteurs prédictifs de sa transition vers un statut métabolique anormal durant 10.7 ans de suivi. Nous avons utilisé trois définitions pour évaluer le statut métabolique et l'IMC pour définir l'obésité.

Nos résultats montrent que a) La prévalence de MHO avait augmenté en fin de suivi pour deux définitions sur trois et est restée stable pour la troisième, b) Le phénotype MHO est une situation clinique dynamique qui risque de disparaître au cours des années, c) Un profil lipidique, glycémique et inflammatoire anormal participe à la transition de MHO vers MUHO.

- *Évolution de la prévalence*

La prévalence avait augmenté de 1.1% à 10.7 ans selon la définition de Meigs, de 0.4% selon la définition de Aguilar-Salinas et est restée stable selon la définition de Wildman. La comparaison directe avec d'autres études reste limitée vu qu'il y'a très peu d'études qui se sont intéressées aux changements de la prévalence au cours des années. Nos résultats correspondent à une étude qui a utilisé l'IMC et l'indice de HOMA comme définition de MHO et qui ont révélé une augmentation de la prévalence de 1,8% après 6 ans de suivi (25). Cette même étude a démontré que l'utilisation de l'indice de HOMA et la CRP combiné aux autres paramètres comme les TG, HDLc, glycémie à jeun et PA réduit la prévalence de MHO. Cela correspond partiellement à nos résultats, vu que la prévalence n'a pas augmenté en utilisant les critères précédemment cités (Wildman et al) et était restée stable. L'augmentation de la prévalence de MHO a été aussi démontrée par une autre étude qui a suivi une population suédoise sur 23 ans et a trouvé une augmentation de la prévalence des MHO de 7.9% par an (36). De même, une étude récente utilisant la CA comme paramètre de l'obésité a trouvé une augmentation de la prévalence de MHO de 11% à 15.7% après un suivi moyen 14 ans d'une population américaine (37).

- *Suivi de l'évolution des MHO*

Le suivi de l'évolution des MHO du baseline jusqu'à 10.7 ans a révélé une instabilité du statut métabolique des MHO quelque soit la définition utilisée. À 5.5 ans de suivi et selon la définition utilisée, 39% à 57.3% des sujets MHO ont perdu le statut métabolique normal. À 10.7 ans de suivi, 36.4% à 45.6% ont perdu le statut MHO et sont devenus des MUHO-NW. Ceci montre que le phénotype MHO n'est pas une situation clinique stable et est susceptible de

disparaître au cours des années. Nos résultats étaient proches des résultats de plusieurs études longitudinales ayant évalué la stabilité du phénotype MHO à moyen et à long terme. Parmi elles une étude ayant la même durée de suivi (5.5-10.3 ans) d'un échantillon de 4056 participants où un tiers des MHO avait perdu le statut métabolique sain en fin de suivi (18). Mêmes résultats démontrés par une autre étude qui après un suivi de 6 ans ; 37% des MHO sont devenus MUHO (25). D'autres auteurs avaient révélé une perte du statut métabolique plus importante qui variait de 43.3% à 64.7% sur une période de suivi de 8 à 10 ans (26–29, 38). Une transition encore plus forte des MHO vers MUHO a été démontrée par une étude qui a suivi 1098 enfants MHO jusqu'à l'âge adulte (suivi sur 24 ans) où seulement 13% des enfants MHO ont maintenu leur statut à l'âge adulte (30).

- ***Facteurs prédictifs***

Un nombre important d'études suggère que le phénotype MHO n'est pas une condition bénigne et comporte un risque élevé de complications cardio-vasculaires et de mortalité totale (9,10,16,17). Certains auteurs ont suggéré que la transition de MHO vers MUHO au cours des années est la norme (39). Pour cette raison, l'étude des facteurs prédictifs de la transition de MHO vers MUHO est nécessaire pour prédire la morbi-mortalité des sujets MHO (10).

La plupart des études qui se sont intéressées aux facteurs associés à la perte du profil métabolique sain des sujets MHO ont conclu que le statut lipidique et inflammatoire anormal joue un rôle important. Les résultats de notre analyse vont dans ce sens. Les facteurs systématiquement associés à la perte du statut métabolique normal des MHO à moyen terme quelque soit la définition utilisée étaient une PA plus haute, des taux élevés de TG et un faible taux de HDLc. Les facteurs prédictifs à long terme communs aux trois définitions étaient une PA plus haute, des taux élevés de TG, de glycémie à jeun et de l'indice de HOMA. Néanmoins, en analysant chaque définition, nous trouvons que 14 paramètres sur 16 (sociodémographiques, anthropométriques et biologiques) étaient ressortis, la différence n'était pas significative pour l'activité physique et le niveau éducationnel pour toutes les définitions.

La comparaison directe avec d'autres études reste aussi limitée vu que nous avons utilisé trois définitions pour le statut métabolique alors que la plupart des études ont utilisé une seule définition. La définition la plus souvent utilisée était celle de Wildman et al. et la NCEP-ATP III. En comparant les résultats de ces études avec nos résultats selon Wildman et al., nous trouvons qu'ils se rejoignent en grande partie.

À 5.5 ans de suivi et selon les critères Wildman et al., les facteurs prédictifs associés à la perte du statut métabolique normal étaient une CA élevée, une PA haute, des valeurs élevées

de TG, LDLc, CRP ainsi qu'une valeur faible de HDLc. À 10.7 ans de suivi, les MUHO étaient plus âgés, avaient une consommation d'alcool à risque avec des paramètres anthropométriques plus élevés (IMC et CA). La PA était haute avec des taux augmentés de TG, CRP, Glycémie à jeun et l'indice HOMA. Ceci rejoint les résultats d'une étude qui a suivi 275 MHO au cours de 7.8 ans et qui ont conclu que les sujets MHO ayant perdu le statut métabolique normal étaient plus âgés avec des paramètres anthropométriques plus élevés en l'occurrence l'IMC et la CA en plus d'un profil lipidique anormal (HDLc faible, TG élevé), d'une glycémie et indice de HOMA élevés (26). Une autre étude utilisant les critères de Wildman et al. et ayant suivi 243 MHO au cours de 8 ans ont trouvé presque les mêmes résultats : une augmentation de la PA, CA, IMC, TG, CRP, HBA1c, ainsi qu'une diminution du HDLc (27). Même en utilisant d'autres définitions comme NCEP ATP III, La dyslipidémie apparaît systématiquement comme prédicteur de la détérioration du statut métabolique normal des MHO comme c'est le cas d'une étude ayant suivi 85 MHO pendant 10 ans (29).

Nos résultats suggèrent que le style de vie n'était pas systématiquement associé au changement du statut des sujets MHO à moyen et à long terme. La différence n'était pas significative concernant l'activité physique et ne l'était pas pour le tabac et l'alcool deux fois sur trois à chaque suivi. Nos résultats correspondent à une étude où la différence entre MHO et MUHO n'était pas significative concernant les paramètres du style de vie (activité physique, tabac, alcool) (39). Les résultats des autres études sont controversés ; certaines ont démontré que l'adoption d'un mode de vie sain, y compris une alimentation saine, un niveau d'activité physique élevé et le sevrage tabagique, a contribué à prévenir la transition vers MUHO (38). D'autres ont prouvé que les interventions sur le style de vie n'améliorent pas la sensibilité à l'insuline des MHO mais plutôt celle des MUHO.

V. Points forts et limitations

Les principaux points forts de cette analyse sont : d'abord un suivi longitudinal et répété sur une durée de 10.7 ans, qui a permis d'étudier l'évolution des participants à moyen et à long terme. Ensuite, l'utilisation de trois définitions pour identifier le statut métabolique a amélioré la sensibilité de l'analyse ; ceci était rarement utilisé dans les études précédentes.

Les principales limitations de cette étude sont : la taille de l'échantillon initial des MHO qui a diminué la performance de l'analyse des résultats pour certains sous-groupes et le manque de diversité ethnique, qui limite la généralisabilité des conclusions de l'étude.

VI. Conclusion

La prévalence de MHO augmente au cours des années, cette augmentation étant due principalement à la transition des personnes MHNW vers MHO. Entre un tiers et la moitié des sujets MHO perdent leur profil métabolique normal au cours des années ce qui démontre qu'il s'agit d'un phénotype instable et à risque de complications cardio-métaboliques. Un profil lipidique, glycémique et inflammatoire défavorable pourrait prédire la conversion du statut métabolique normal des MHO à moyen et à long terme.

References

1. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*. 2001 Dec;50(12):1499–504.
2. Karelis A, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab*. 2004 Dec 1;30(6):569–72.
3. Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2017 Apr 16];8(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924161/>
4. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1609–16.
5. Phillips CM. Metabolically healthy obesity: Definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013 Sep 1;14(3):219–27.
6. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie M-E, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes*. 2011 Jul;35(7):971–81.
7. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are Natural Killer Cells Protecting the Metabolically Healthy Obese Patient? *Obesity*. 2009 Mar 1;17(3):601–5.
8. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Oct;64(10):1043–51.
9. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J*. 2015 Mar 1;36(9):551–9.
10. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):758–69.
11. Janghorbani M, Salamat MR, Amini M, Aminorroaya A. Risk of diabetes according to the metabolic health status and degree of obesity. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2017 Sep 4]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402117300292>

12. Lotta LA, Abbasi A, Sharp SJ, Sahlqvist A-S, Waterworth D, Brosnan JM, et al. Definitions of metabolic health and risk of future type 2 diabetes in body mass index categories: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015 Nov;38(11):2177–87.
13. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Jang JE, Leem J, Hwang JY, et al. The risk of incident type 2 diabetes in a Korean metabolically healthy obese population: the role of systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul;100(3):934–41.
14. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2014 Jun 1;15(6):504–15.
15. Guo F, Garvey WT. Cardiometabolic Disease Risk in Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity: Stability of Metabolic Health Status in Adults. *Obes Silver Spring Md*. 2016 Feb;24(2):516–25.
16. Hinnouho G-M, Czernichow S, Dugravot A, Batty GD, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Metabolically Healthy Obesity and Risk of Mortality. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2294–300.
17. van der A DL, Nooyens ACJ, van Duijnhoven FJB, Verschuren MMW, Boer JMA. All-cause mortality risk of metabolically healthy abdominal obese individuals: The EPIC-MORGEN study. *Obesity*. 2014 Feb 1;22(2):557–64.
18. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease Outcomes in the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *Diabetes Care*. 2013 Aug 1;36(8):2388–94.
19. Ortega FB, Lee D, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. 2013 Feb 1;34(5):389–97.
20. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically Healthy Obesity and Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul 1;97(7):2482–8.
21. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn A, Muntner P, Khan UI, Wildman RP. Incident Cardiovascular Disease Events in Metabolically Benign Obese Individuals. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Mar;20(3):651–9.
22. Calori G, Lattuada G, Piemonti L, Garancini MP, Ragogna F, Villa M, et al. Prevalence, Metabolic Features, and Prognosis of Metabolically Healthy Obese Italian Individuals. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):210–5.
23. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-Cause Mortality Risk of Metabolically Healthy Obese Individuals in NHANES III [Internet]. *Journal of Obesity*. 2012. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/job/2012/460321/>
24. Kaur A, Johnston DG, Godsland IF. Does metabolic health in overweight and obesity persist? – Individual variation and cardiovascular mortality over two decades. *Eur J Endocrinol*. 2016 Aug 1;175(2):133–43.
25. Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically Healthy but Obese, a Matter of Time? Findings From the Prospective Pizarra Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun 1;98(6):2318–25.
26. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting Development of the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *Int J Obes*. 2015;39:228–34.

27. Hamer M, Bell JA, Sabia S, Batty GD, Kivimäki M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol*. 2015 Nov 1;173(5):703–8.
28. Eshtiaghi R, Keihani S, Hosseinpanah F, Barzin M, Azizi F. Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Obes* . 2015 Mar;39(3):514–9.
29. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto W, Kahn S, Leonetti D, McNeely M, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes* . 2015 Sep;39(9):1365–70.
30. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of Childhood Obesity/Cardiometabolic Phenotypes to Adult Cardiometabolic Profile The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(suppl_7):S142–9.
31. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, Hayoz D, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008 Mar 17;8:6.
32. El Assaad MA, Topouchian JA, Darné BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Press Monit*. 2002 Aug;7(4):23-241
33. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug 1;91(8):2906–12.
34. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, 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 Aug 11;168(15):1617–24.
35. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct 1;93(10):4075–9.
36. Benckert M, Lilja M, Söderberg S, Eliasson M. Improved metabolic health among the obese in six population surveys 1986 to 2009: the Northern Sweden MONICA study. *BMC Obes*. 2015. 2:7.
37. Liu T, Li C, Li S. Prevalence of Metabolically Healthy Obesity in US Adult Population: NHANES 1999-2014. *Circulation*. 2018;137:AP258.
38. Schröder H, Ramos R, Baena-Diez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J of Nutr*. 2014 Sep ; 53(6):1345-53.
39. Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD & Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Jan; 65 (1): 101–102.