

Le paradoxe de l'obésité

Dans les études de population, la mortalité cardiovasculaire (CV) augmente parallèlement au degré d'obésité, définie par l'indice de masse corporelle (IMC). Toutefois, dans les études de cohorte de patients coronariens ou insuffisants cardiaques, on observe une diminution de la mortalité globale chez les patients de plus de 65 ans ayant une obésité modérée (IMC 30-35) par rapport aux sujets de poids normal (IMC 20-25) et aux obèses morbides (IMC > 35). Les causes de ce «paradoxe de l'obésité» s'expliquent en partie par le biais de sélection des obèses survivants, qui ont probablement un meilleur profil métabolique et une meilleure hygiène de vie. De plus, l'IMC n'est pas une mesure de la composition corporelle et ne permet donc pas d'évaluer l'obésité abdominale, qui est associée au syndrome métabolique et donc au risque CV.

INTRODUCTION

L'obésité constitue un facteur de risque établi de mortalité cardiovasculaire (CV) dans les études d'observation sur une population générale. Toutefois, dans des études de cohorte de patients de plus de 65 ans, on constate de façon inattendue une diminution de la mortalité des patients obèses par rapport aux patients de poids normal. Ce «paradoxe de l'obésité» s'observe en particulier dans les études de patients âgés présentant une insuffisance cardiaque, une coronaropathie ou une maladie chronique. Le but de cet article est d'expliquer cet effet cardioprotecteur de l'obésité.

L'OBÉSITÉ AUGMENTE LA MORTALITÉ

L'obésité est un facteur de risque de mortalité bien démontré dans une étude européenne portant sur 359 000 participants, suivis pendant neuf ans. Le risque de mortalité minimum (toutes causes confondues) a été observé pour un indice de masse corporelle (IMC) de 25 pour les hommes et 24 pour les femmes. La mortalité en fonction de l'IMC suit une courbe en J, avec une mortalité qui augmente lorsque l'IMC descend en dessous de 20 et lorsqu'il augmente au-dessus de 30.¹ Une étude prospective portant sur plus d'un million d'adultes aux Etats-Unis, suivis pendant quatorze ans, a également montré une augmentation des décès (de toutes causes) proportionnellement à l'élévation des valeurs d'IMC, en particulier chez les blancs.² Cela a été confirmé par une méta-analyse de dix-neuf études portant sur 1,46 million d'individus suivis pendant dix ans.³

Toutefois, une autre méta-analyse de 97 études portant sur 2,8 millions d'individus a montré une augmentation de la mortalité, chez les obèses de stades 2 et 3 ayant un IMC > 35 par rapport aux sujets ayant un IMC entre 18 et 25, mais pas chez ceux ayant un IMC entre 30 et 35. On a même observé une diminution de la mortalité chez ceux qui sont en surpoids (IMC entre 25 et 30).⁴ Cette diminution inattendue constitue le paradoxe de l'obésité.

Rev Med Suisse 2014; 10: 1413-7

**R. C. Martin
Du Pan
A. Golay**

Dr Rémi C. Martin Du Pan
Spécialiste FMH-médecine
interne-endocrinologie
Boulevard Helvétique 26
1207 Genève
martindupan@bluewin.ch

Pr Alain Golay
Service d'enseignement thérapeutique
pour maladies chroniques
Centre collaborateur de l'OMS
Département de médecine
communautaire, de premier recours
et des urgences
HUG, 1211 Genève 14
alain.golay@hcuge.ch

The obesity paradox

In general population, cardiovascular (CV) mortality increases in parallel with obesity severity, determined by body mass index (BMI). However in cohorts of patients with coronary diseases or heart failure a decrease of the global mortality has been observed in patients aged more than 65 years old with moderate obesity (BMI=30-35) compared to normal weight people (BMI=20-25) and morbid obese (BMI > 35). This «obesity paradox» could result from the selection of obese people with healthy metabolic profile and way of life. BMI does not allow to distinguish lean body mass from fat mass and therefore to evaluate abdominal obesity which is associated with metabolic syndrome and CV risk.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DÉLÉTÈRES DE L'OBÉSITÉ SUR LE PLAN MÉTABOLIQUE

L'augmentation de la mortalité CV liée à l'obésité, en particulier l'obésité abdominale (ou viscérale), s'expliquerait par la prévalence élevée chez les obèses d'hypertension, d'hypercholestérolémie et de résistance à l'insuline, qui font partie du syndrome métabolique.⁵⁻⁷ La résistance à l'insuline augmentée est associée d'une part à des adipokines, fabriquées par le tissu adipeux (résistine) ou par les muscles (fetuinA), d'autre part à des facteurs inflammatoires tels que la CRP et l'interleukine 6. La résistance à l'insuline est également caractérisée par une lipolyse accrue. Il en résulte un excès d'acides gras libres (AGL) notamment chez les obèses et les diabétiques de type II, qui s'accumule dans les cardiomyocytes. Cela entraîne une apoptose qui pourrait favoriser la survenue d'une insuffisance cardiaque (IC).

D'autres adipokines, telles que l'omentine et l'adiponectine (qui est synthétisée par le tissu adipeux sous-cutané), ont une relation inverse avec la résistance à l'insuline.⁷ Leurs taux sont abaissés chez les obèses. Quant à l'élévation des taux d'insuline, elle semble diminuer la natriurie, peut-être en raison de son effet hypokaliémant, ce qui favorise l'hypertension artérielle.⁸ On connaît bien l'effet de cette dernière sur les risques d'insuffisance cardiaque, de FA et d'ictus.⁹

Un autre phénomène de nature biochimique est la *lipotoxicité*. Normalement, le cœur, qui a une grande capacité oxydative, utilise les AGL comme source d'énergie principale mais il les remplace par le glucose en cas de dysfonction ventriculaire.¹⁰

RÉPERCUSSIONS HÉMODYNAMIQUES DE L'OBÉSITÉ

L'obésité induit une augmentation du volume sanguin total et du débit cardiaque qui est causée en partie par la demande métabolique accrue du fait de l'excès de poids. L'élévation de pression de remplissage ventriculaire déplace vers la gauche la courbe de Starling, ce qui entraîne une dilatation de la chambre du ventricule. Ceci augmente la tension dans la paroi du myocarde et induit à la longue une hypertrophie ventriculaire de type excéntrique. Cette dernière est souvent associée à une IC diastolique.⁹

EFFETS BÉNÉFIQUES D'UNE RÉDUCTION PONDÉRALE SUR LE MYOCARDE

Chez les obèses morbides, la perte de poids induite par la chirurgie bariatrique s'accompagne d'une diminution de la mortalité CV, en particulier des infarctus.¹¹ On a pu objectiver, trois ans et demi après l'opération de bypass gastrique, une diminution de l'hypertrophie et de la dilatation ventriculaire, de l'épaisseur du septum ventriculaire et de la paroi postérieure, mais pas de la fraction d'éjection.¹² On observe une diminution des facteurs de risque CV tels que triglycérides, glucose, résistance à l'insuline et de l'hypertension, mais pas du cholestérol.¹³ De plus, on a mesuré

après l'opération une diminution de la ghréline, qui a une action orexigène, et de la leptine, mais une hausse de l'adiponectine et de façon inattendue du BNP (*Brain natriuretic peptide*) qui est, pour des raisons peu claires, abaissé chez les obèses.¹⁴ A noter enfin un effet favorable sur la prévention et le traitement du diabète.¹³

LE PARADOXE DE L'OBÉSITÉ

Face à ces observations de cohortes de sujets indemnes au départ de lésions cardiaques, Hainer et coll.¹⁵ ont relevé une douzaine d'études montrant paradoxalement une mortalité CV diminuée chez les obèses de stade I par rapport aux sujets de poids normal (IMC 20-25). De plus, dans une revue de 40 études de cohorte portant sur 250 000 patients coronariens, la mortalité CV était également diminuée chez les patients en surpoids et chez les obèses de stade I mais augmentée chez ceux ayant un IMC > 35.¹⁶

Cette protection CV relevée chez les patients obèses ne concerne donc que les cas d'obésité modérée, puisque la mortalité maximum se rencontre chez des patients obèses morbides (stade 3). De plus, il s'agit d'une population relativement âgée (plus de 65 ans) et présentant déjà une atteinte CV telle que coronaropathie, infarctus, insuffisance cardiaque, hypertension ou ictus.¹⁵⁻¹⁷ Par rapport aux sujets de poids normal, on a également observé un meilleur pronostic chez les obèses de stade I subissant une intervention coronarienne percutanée (parmi 4800 procédures),¹⁸ ainsi que chez 118 000 patients subissant une opération¹⁹ et 120 000 une dialyse chronique.²⁰ Il en a été de même chez les patients souffrant d'une maladie chronique telle qu'une BPCO²¹ ou même un diabète.^{22,23} Dans une revue de dix-huit études longitudinales, la moitié a montré que la mortalité était minimale chez les diabétiques en surpoids et maximale chez les sujets les plus minces.²² En revanche, Tobias et Pan,²³ qui ont suivi 11 427 diabétiques pendant 15,8 ans, ont observé une augmentation de la mortalité en fonction de l'IMC selon une courbe en J, chez l'ensemble des participants et chez les fumeurs. Cependant, ils ont rapporté une relation linéaire chez les non-fumeurs et les moins de 65 ans. Chez ces derniers, ils n'ont pas noté de paradoxe de l'obésité, la mortalité minimale étant observée pour un IMC entre 22 et 25.²³

COMMENT EXPLIQUER LE PARADOXE DE L'OBÉSITÉ?

Par la sélection de sujets sains (biais des survivants)

Si l'on recrute une population d'obèses de plus de 65 ans, cela implique que dans les études de prévention secondaire, on sélectionne des sujets qui ont réussi à survivre jusque-là malgré leur obésité. On peut supposer que ceux qui sont morts avant 65 ans avaient le plus de facteurs de risque CV. D'autre part, si l'on ne dispose pas d'une période d'observation assez longue, on ne pourra pas tenir compte des trajectoires de poids. Typiquement, une perte de poids involontaire, en cas de maladie, peut être à l'origine d'une augmentation rapide de la mortalité et induire un biais de sélection.



En tenant compte des variations pondérales au cours des études

Dans l'étude d'Helsinki,²⁴ on a suivi pendant douze ans 1114 hommes répartis en quatre groupes selon qu'ils étaient ou non obèses et selon leur variation pondérale pendant la durée de l'étude. La mortalité CV maximale a été observée chez ceux qui avaient perdu du poids et ceux qui étaient continuellement en surpoids. On ne constate donc pas de paradoxe de l'obésité, si l'on tient compte des différentes trajectoires de poids. Dans une autre étude portant sur plus de 100 000 sujets suivis pendant douze ans, la mortalité maximale a été observée chez ceux qui ont pris du poids dans la tranche d'âge des 35-50 ans, par rapport à la même prise de poids à plus de 50 ans.²⁵

L'IMC n'est pas une bonne mesure de la graisse abdominale

La plupart des études démontrant le paradoxe de l'obésité sont basées sur les valeurs de l'IMC, qui tiennent compte du poids rapporté à la taille. Or l'IMC peut être élevé chez des patients très sportifs ayant une augmentation de la masse musculaire. D'autre part, on sait que c'est l'obésité abdominale (viscérale) qui est associée au syndrome métabolique et à la mortalité CV et non l'obésité périphérique.^{5,26} Or, l'IMC ne permet pas de distinguer entre la masse musculaire et la masse adipeuse. L'obésité abdominale est mieux détectée par la mesure de la circonférence abdominale que par l'IMC, notamment chez les personnes âgées.²⁷ Dans une étude danoise portant sur 26 000 sujets sains, les modifications de la circonférence étaient associées avec la mortalité alors que les changements de l'IMC avaient une relation inverse avec celle-ci.²⁸ Dans une étude de la Mayo Clinique portant sur 15 000 patients coronariens, ceux qui avaient un IMC de 22 et une circonférence de 101 cm avaient une moins bonne survie que ceux qui avaient le même IMC mais une circonférence de 85 cm.²⁹ En conclusion, la circonférence abdominale semble mieux rendre compte de l'obésité viscérale que l'IMC.

L'activité physique module l'effet de l'IMC

La plupart des études qui ont tenu compte des rôles respectifs de l'activité physique et des valeurs croissantes d'IMC sur la mortalité CV ont montré un effet protecteur de l'exercice. Dans l'étude de 12 000 vétérans âgés de 40 à 70 ans, classés selon leurs résultats au test d'effort et leur IMC, les obèses physiquement en forme mouraient plus tardivement que les maigres sédentaires.³⁰ Avant 55 ans, l'obésité est un facteur de mortalité qui s'ajoute au manque d'entraînement. Après 55 ans, l'obésité a un effet protecteur à condition qu'on soit entraîné physiquement.³⁰ D'autres études ont montré que l'activité physique et non l'IMC avait une relation inverse avec la mortalité, chez des sujets en bonne santé³¹ et chez des diabétiques.³²

Les obèses ont des phénotypes différents

Comme on l'a vu ci-dessus, l'activité physique modifie le pronostic CV et l'améliore chez les obèses. Il en est de même des traitements des facteurs de risque CV. On les contrôlera de façon plus agressive chez les obèses, ce qui peut améliorer leur espérance de vie par rapport à des sujets plus maigres.

Ces derniers peuvent en outre avoir perdu du poids involontairement suite à une maladie chronique²⁷ (insuffisance cardiaque, rénale, etc.). Leur maigreur peut être liée à un tabagisme, qui favorise les lésions artérielles et augmente la mortalité par cancer et par athérosclérose.³¹ Environ 20% des sujets de poids normal ont des troubles métaboliques tels que la résistance à l'insuline.³³⁻³⁵ A l'opposé, une fraction (6,8 à 36%) des obèses ne présente pas de trouble métabolique.³³⁻³⁵ Toutefois, leur profil cardiométabolique est moins favorable que celui des sujets de poids normal. Ils ont notamment des taux d'insuline à jeun plus élevés.³⁵ La revue de vingt études a montré que les obèses métaboliquement normaux avaient un risque CV intermédiaire entre les sujets normaux et les obèses.³⁴ Après dix ans d'observation, ils ont une augmentation de la mortalité CV par rapport aux sujets non obèses. Cela dépend également de leur alimentation et de leur activité physique.³³ Chez les personnes de plus de 65 ans, la prévalence de l'obésité (maximum à 60 ans) varie entre 18 et 35% en Europe. Elles présentent à la fois un pourcentage de masse grasse viscérale élevé et une diminution de la masse musculaire par rapport aux moins de 60 ans, ce que l'on appelle l'«obésité sarcopénique».³⁶ Il en résulte une élévation de la résistance à l'insuline et une diminution des performances physiques (force de préhension, risques de chutes) et davantage de handicaps qui contribuent à diminuer la qualité et l'espérance de vie.

AUGMENTATION DE LA MORTALITÉ CV CHEZ LES «MAIGRES» ET LES MALADES CHRONIQUES

Le paradoxe de l'obésité est apparent lorsqu'on évalue la survie de patients en surpoids ou obèses par rapport aux maigres (IMC < 18), qu'il s'agisse d'insuffisants cardiaques, de coronariens, ou de malades souffrant de fibrillation auriculaire (FA), d'insuffisances hépatique, rénale ou pulmonaire.²¹ Dans ces affections chroniques, la maigreur résulte de la gravité de ces maladies et du syndrome inflammatoire ou de la malnutrition qui les accompagne. Il en est ainsi de la cachexie cardiaque. Elle résulte d'un état catabolique favorisé par différentes hormones libérées dans la paroi ventriculaire distendue telles que le TNF, l'angiotensine II et le BNP, qui a une action lipolytique.³⁷

Dans la plupart des études, les patients obèses insuffisants cardiaques sont en moyenne plus jeunes, ont un meilleur état de nutrition, moins d'arythmies et une meilleure fonction cardiaque que les maigres, ce qui explique leur meilleure survie. Cela a été confirmé dans une étude portant sur 108 000 patients hospitalisés pour une IC aiguë. Pour chaque élévation de cinq unités de l'IMC, le risque de mortalité était diminué de 5%, suggérant un paradoxe de l'obésité dans l'IC.¹⁷

EN CONCLUSION

1. Le paradoxe de l'obésité ne s'observe qu'en cas d'obésité modérée mais pas d'obésité morbide. La protection CV apportée par l'obésité n'a pas été observée dans la population générale mais seulement dans l'étude de cohortes de patients relativement âgés et présentant une affection chro-



nique cardiaque, rénale ou pulmonaire. Chez ces malades, on peut supposer que le surpoids sert de réserve énergétique favorisant la survie face au catabolisme induit par des maladies telles que l'IC.

2. Une des explications du paradoxe de l'obésité est la sélection dans les études d'obèses âgés survivants, métaboliquement sains en raison de facteurs génétiques, de leur hygiène de vie (sport) ou du traitement intensif des facteurs de risque CV et de l'adhérence à ces traitements.

3. Une autre explication est l'inclusion de patients de poids normal ou maigres ayant perdu involontairement du poids en raison de maladie chronique ou de cancers favorisés par le tabagisme. Or, ce dernier n'est souvent pas pris en compte dans les études (cf. réf.³¹) alors que les cancers représentent la deuxième cause de mortalité après les maladies CV.

4. Il ne faudrait pas que le paradoxe de l'obésité diminue la motivation des soignants à traiter les facteurs de risque CV (y compris le poids !) mais en insistant sur l'activité physique qui reste, avec la chirurgie bariatrique, la meilleure prévention des maladies CV en cas d'obésité morbide. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Les études d'observation d'une population montrent une augmentation linéaire de la mortalité, en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC), selon qu'il est normal (IMC de 18 à 25), modérément élevé (IMC de 30 à 35) ou très élevé (IMC > 35)
- Toutefois, de nombreuses études de cohorte de patients de plus de 65 ans ayant une maladie cardiaque ou chronique (insuffisance rénale, diabète) ont montré paradoxalement une meilleure survie pour un IMC entre 25 et 35 que pour un IMC normal
- Ce paradoxe peut s'expliquer en partie par la sélection d'obèses métaboliquement sains et par la mauvaise corrélation entre l'IMC et l'obésité viscérale. Celle-ci, qui peut accompagner un syndrome métabolique, est mieux évaluée par la mesure de la circonférence abdominale
- L'importance de la trajectoire du poids est soulignée, en particulier la perte involontaire du poids, qui peut traduire l'existence d'une maladie chronique ou d'un cancer, notamment en présence d'un IMC < 18 chez un fumeur

Bibliographie

- 1 Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.
- 2 Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
- 3 Berrington CD, Gonzalez A, Hartge P, et al. BMI index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-9.
- 4 Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories. *JAMA* 2013;309:71-82.
- 5 Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S57-63.
- 6 Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation* 2006;113:898-918.
- 7 * Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, et al. Adiposity and insulin resistance in humans: The role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev* 2013;34:463-500.
- 8 Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: An unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007;127:44-54.
- 9 Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: Mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am* 2009;93:733-51.
- 10 Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:207-58.
- 11 * Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
- 12 Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, et al. Structural and functional changes in left and right ventricles after major weight loss following bariatric surgery for morbid obesity. *Am J Cardiol* 2010;105:550-6.
- 13 Sjöström L, Lindross AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- 14 Changchien EM, Ahmed S, Betti F, et al. BNP increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss. *Surg Endosc* 2011;25:2338-43.
- 15 * Hainer V, Aldhoon-Hainerova I. Obesity paradox does exist. *Diabetes Care* 2013;36:S2.
- 16 Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: A systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78.
- 17 Fonarow GC, Srikantan P, Costanzo MR, et al. An obesity paradox in acute heart failure: Analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007;153:74-81.
- 18 Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:222-6.
- 19 Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: Body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg* 2009;250:166-72.
- 20 Kalantar-Zadeh K, Streja E, Molnar MZ, et al. Mortality prediction by surrogates of body composition: An examination of the obesity paradox in hemodialysis patients using composite ranking score analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:793-803.
- 21 Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, et al. The obesity paradox in chronic disease: Facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:1-4.
- 22 * Carnethon MR, Rasmussen-Torvik LJ, Palaniappan L. The obesity paradox in diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:446.
- 23 * Tobias KD, Pan A, Jackson CL, et al. Body mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;370:233-44.
- 24 Strandberg TE, Stenholm S, Strandberg AY, et al. The «obesity paradox», frailty, disability and mortality in older men: A prospective, longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;178:1452-60.
- 25 Adams KF, Leitzmann MF, Ballard-Barbash R, et al. Body mass and weight change in adults in relation to mortality risk. *Am J Epidemiol* 2014;179:135-44.
- 26 Rocha PM, Barata JT, Teixeira PJ, et al. Independent and opposite associations of hip and waist circumference with metabolic syndrome components and with inflammatory and atherothrombotic risk factors in overweight and obese women. *Metabolism* 2008;57:1315-22.
- 27 Price GM, Uauy R, Breeze E, et al. Weight, shape, and mortality risk in older persons: Elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 2006;84:449-60.
- 28 Berentzen TL, Jakobsen MU, Halkjaer J, et al. Changes in waist circumference and mortality in middle-aged men and women. *PLoS One* 2010;5:e13097.
- 29 Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sa D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of «normal weight central obesity». *J Am Coll Cardiol* 2013;61:553-60.
- 30 McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, et al. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin Proc* 2010;85:115-21.
- 31 Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal weight, overweight and obese men. *JAMA* 1999;282:1547-53.
- 32 Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005;165:2114-20.
- 33 Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, et al. Defining



metabolically healthy obesity: Role of dietary and lifestyle factors. PLoS One 2013;8:e76188.

34 Roberson LL, Aneni EC, Maziak VV, et al. Beyond BMI: The «Metabolically healthy obese» phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality- a systematic review. BMC Public Health 2014;14:14.

35 * Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Makoundou V, Golay A. Que deviennent les sujets obèses métaboliquement normaux? Rev Med Suisse 2011;7:692-4.

36 Mathus-Vliegen EM. Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly. Obes Facts 2012;5:460-83.

37 Polak J, Kotrc M, Wedellova Z, et al. Lipolytic effects

of B-type natriuretic peptide 1-32 in adipose tissue of heart failure patients compared with healthy controls. J Am Coll Cardiol 2011;58:1119-25.

* **à lire**

** **à lire absolument**