

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N° :



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par :

GHERBI Saadiya

DJAIDJA Sarah

HACHAICHI Maroua

Intitulé

**La vérité derrière le cholestérol : un
mythe déconcertant**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BENDIF Hamdi

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Président

Mr. HARRAR Abdenassar

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Rapporteur

Dr. BENSLAMA Abderrahim

Université Mohamed Boudiaf M'sila

Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicace

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اشكر الله العلي القدير الذي أنعم على بنعمة العقل والدين. القائل في محكم التنزيل "وفق كل ذي علم

عليهم" سورة يوسف الآية 76.

الحمد لله الذي وفقني لنشود هذه الخطوة في مسيرتي الدراسية، فثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى

هذه مهداة إلى الوالدين الكريمين الطاهر وأمال حفظهما الله وأدام عليهما الصحة والعافية، فقد انتظروا

سنين ليروا ابنتهم الوحيدة بما يحلموا ان يروها فيه.

لكل إخوتي الغاليين أجمل عطايا الله « ساعد، ياسين، عبد السلام، عبد العالي» وفقهم الله و سدد

خطاهم و « عبد المؤمن رحمه الله».

إلى عمي الصالح أدام الله عليه الصحة وطيلة العمر وابنتيه سميرة وسارة حفظهم الله

إلى رفيقات المشوار اللاتي قاسمني جميل اللحظة ومرها: أميرة، سعدية، مروة، منال، صبرينة رعاهم

الله

إلى معلمتي صافية التي لها فضل في تعليمي احكام التجويد، أحسن الله اليها ولوالديها

وفي مسك الختام وفاء تقديرا واعترافا مني بالجميل اتقدم بجزيل الشكر لأولئك المخلصين الذين لم

يألوا جهدا في مساعدتي من الابتدائية الى الاعدادية الى الثانوية الى اساتذتي ودكاترتي في الجامعة وأخص

بالذكر الاستاذ الفاضل حرار عبد الناصر الذي قام بتوجيهنا طيلة هذه الدراسة جزاه الله كل خير.

إلى كل من كان لهم أثر جميل على حياتي.

أشكر الله العلي العظيم الذي سمح لي بإجراء هذا البحث العلمي والذي ألهمني بالصحة والعافية والعزم

الحمد لله.

أهدي هذا العمل المتواضع كدليل على الاحترام

إلى أمي جنتي "مباركة" وعطرها الطيب أبي "رجم"، وجدتي "الجمعي" وعمتي الحنونة "الشيخة"، لا كلمة

تعبر عن حبي وعاطفتي وتقديري الكبير لكم، على كل التوضيحات التي قدمتموها من أجل تعليمي ونجاحي.

إلى إخواني الأعزاء: أنور، وسيلة، محمد، يوسف.

إلى ابنة عمي أحلام وإلى خالاتي بوخيطة عائشة وبوخيطة سهام، لعائتي الكبيرة، من كبير إلى صغير

إلى شريكناي العزيزات حشايشي مروى وجميع سارة، اللتين شاركت معهن أفضل اللحظات رغم كل

الصعوبات والمعاناة التي مررنا بها، وكذلك جميع أفراد عائلتيهما العزيزة.

إلى جميع أصدقائي وخاصة دبش إكرام، دوغة صبرينة، سعيدان شاهيناز.

دون أن أنسى أكاديمتي الجميلة والمتميزة

"أكاديمية الصحة الطبية"

لكل من المعلمات والطالبات اللواتي شجعني دائما خلال فترة الذاكرة وخاصة معلمتي نادية على

تأسيسها لهذه الأكاديمية، صافية على حبها المميز لي، بسمه على دعائها المتميز حفظهن الله ورعاهن.

إلى جميع أساتذتي في الجامعة الذين ساعدوني في تطوير معرفتي العلمية وإثرائها، وجميع الذين قدموا لي

دعمهم وراحتهم المعنوية ومساهماتهم في تطوير هذه الرسالة.

" نحمد الله عز وجل الذي وفقنا في إتمام هذا البحث العلمي والذي أهدانا الصحة والعافية والعزيمة، فالحمد

لله حمدا كثيرا"

بالتعبير عن امتناني، أهدي هذا العمل المتواضع لأولئك الذين ، مهما كانت المصطلحات التي تم تبنيها ، لن أتمكن أبداً من التعبير عن حبي الصادق لهم.

للرجل الذي كان نور طريقي وكنزي والذي علمني دون انتظار: والذي العزيز "محمد"

إلى المرأة التي عانت دون أن تدعني أعاني والتي لم تقل لا لمطالبي ولم تدخر جهداً في

إسعادي: والدتي المحببة "نسمة"

أهدي تخرجي للراحلة الباقية في قلبي جدتي الغالية "جميلة" وجددي العزيز "ديلمي عبد

الله" الذي أتمنى له الصحة والعافية.

إلى أختي الصغيرة المحبوبة سلمى وإخوتي (علاء الدين ، عبد النور ، سامي ، أحمد) وفقهم

الله وسدد خطاهم وجميع أصدقائي وأحبابي.

دون أن أنسى شريكتي "جميع سارة" و"غربي سعدية" على دعمهما المعنوي وصبرهما

وتفهمهما طوال هذا البحث.

إلى الأستاذ الدكتور المشرف حرار عبد الناصر على كل ما قدمه لنا من توجيهات ومعلومات

قيمه ساهمت في اطراء موضوع دراستنا.

إلى جميع الأساتذة والأستاذات الذين قدموا لي المعرفة والإرشاد طوال هذه

الرحلة التعليمية.

إلى كل من أحب.

شكرا

Remerciement

La recherche a traversé de nombreux obstacles, mais nous avons essayé de les surmonter avec persévérance, louange à Dieu et de sa part.

*Nous tenons à remercier notre directeur de recherche docteur "**Harrar Abdenassar**" pour la qualité de son encadrement, ses précieuses orientations, ses relectures attentives, sa simplicité et sa patience pour sa supervisons. Nos remerciements à tous les enseignants du master biochimie appliquée qui nous ont encadré durant notre master.*

Nous remercions également les membres du jury

Dr BENDIF et Dr BENSLAMA.

Sommaire

Résumé.....	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux.....	v
Introduction.....	1
Chapitre I. Limites des études observationnelles.....	2
I.1. Définition des études observationnelles.....	2
I.2. Types d'études observationnelles.....	2
I.3. Associations entre l'exposition et le résultat.....	4
I.3.1. Mesures de substitution.....	4
I.4. Les limites des études d'observation.....	5
I.4.1. Raisons des associations entre l'exposition et le résultat.....	6
I.4.2. Déclaration sur le renforcement de la notification des études observationnelles en épidémiologie (STROBE).....	8
I.5. Études observationnelles sur le cholestérol alimentaire et le risque de CVD.....	9
I.5.1. Relation entre le cholestérol alimentaire et le risque de CVD.....	10
I.6. L'association entre le TC et les CVD.....	15
I.6.1. Une idée étayée par des analyses frauduleuses de la littérature.....	15
I.6.2. L'association entre les TC et les CVD.....	16
Chapitre II. Limites des interventions visant à réduire le cholestérol.....	17
II.1. Efficacité des médicaments hypocholestérolémifiants.....	17
II.2. Types des médicaments pour réduire le cholestérol.....	17
II.2.1. Les statines.....	22
II.2.2. Fibrates.....	31
II.2.3. Evolocumab.....	33
II.2.4. Evinacumab.....	34

II.3. Commentaire d'experts	35
Chapitre III. Rôle de l'inflammation dans les maladies cardiaques	37
III.1. Graisses saturées et facteurs de risque de CVD	37
III.1.1. Hypothèse d'Ance Keys	40
III.2. Sucre et facteurs de risque de CVD	42
III.3. Glycation non enzymatique.....	44
III.3.1. Formation d'AGE	45
III.3.2. Les actions cellulaires des AGE.....	46
III.4. Les AGE dans l'athérosclérose.....	48
III.5. Modifications des lipoprotéines de basse densité (LDL).....	50
III.6. L'inflammation dans L'athérosclérose.....	52
III.7. Mécanismes athérogènes des LDL.....	53
III.7.1. SdLDL dans l'athérosclérose.....	54
III.7.2. Ox-LDL dans l'athérosclérose.....	55
III.8. Glycation et L'athérosclérose	62
Conclusion.....	63
Référence bibliographique	

ملخص

الخلفية: تربط فرضية الكوليسترول بين تناول الكوليسترول ومستويات الكوليسترول في الدم من ناحية، وأمراض القلب والأوعية الدموية من ناحية أخرى، كان لها تأثير كبير على الرعاية الصحية والمجتمع على مدى عقود.

الأهداف: نقد الأدلة التي تدعم الافتراض التقليدي بأن الكوليسترول والدهون الغذائية، وكذلك ارتفاع الكوليسترول، تلعب دورًا في التسبب في تصلب الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية، وتحث المبادئ التوجيهية الغذائية على تحويل التركيز من التوصيات لتقليل الدهون المشبعة إلى توصيات لتجنب السكريات المضافة. على وجه التحديد، يجب أن تشجع التوصيات استهلاك المصادر الغذائية المختلفة للأحماض الدهنية المشبعة وتجنب الأطعمة فائقة المعالجة.

استنتاج وأهمية وتأثير الدراسة: يوجد الآن كمية هائلة من البيانات العلمية التي تزور أسطورة الكوليسترول. لذلك حان الوقت لنقول وداعًا لهذه الفرضية الدهنية القديمة التي لا أساس لها من الصحة والمضللة. ومع ذلك، فإننا ننصح بمزيد من البحث والتحقيق في الآليات والعلاجات الفيزيولوجية المرضية الأخرى فيما يتعلق بهذه الفرضية نظرًا لتعقيدها. سيسمح لنا ذلك بتثقيف الناس حول أهمية أسلوب الحياة الصحي، بما في ذلك النظام الغذائي والتمارين الرياضية وإدارة الإجهاد وعوامل أخرى لتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب.

الكلمة المفتاحية: الكوليسترول، أمراض القلب والأوعية الدموية، LDL، تصلب الشرايين، التهاب.

Abstract

Background: The cholesterol hypothesis links cholesterol intake and blood levels to cardiovascular disease (CVD). It has had enormous impact on health care and society during decades.

Aims: criticism of the evidence supporting the traditional hypothesis that dietary cholesterol and fats, and a high cholesterol level play a role in the causation of atherosclerosis and CVD, and urge to dietary guidelines to shift focus away from recommendations to reduce saturated fat and towards recommendations to avoid added sugars. Specifically, recommendations should support the eating of different food sources of saturated fatty acids and the avoidance of ultra-processed foods.

Conclusion, significance and impact of study: There are now an overwhelming amount of scientific data that falsify the cholesterol myth. So, it is time to say goodbye to this old, ill-founded and fallacious lipid hypothesis. However, we advise perform more research and the study of other pathophysiological mechanisms and treatments concerning this hypothesis due her complexity. Doing so will enable us to educate people about the importance of a healthy lifestyle including diet, exercise, stress management, and other factors, in reducing the risk of heart disease.

Keyword: cholesterol, CVD, LDL, Atherosclerosis, Inflammation.

Résumé

Contexte : L'hypothèse du cholestérol établit un lien entre l'apport en cholestérol et les taux sanguins de cholestérol, d'une part, et les maladies cardiovasculaires (CVD), d'autre part. Elle a eu un impact énorme sur les soins de santé et la société au cours des décennies.

Objectifs : critique des preuves soutenant l'hypothèse traditionnelle selon laquelle le cholestérol et les graisses alimentaires, ainsi qu'un taux de cholestérol élevé, jouent un rôle dans la causalité de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires, et demande instamment aux lignes directrices alimentaires de ne plus se concentrer sur les recommandations visant à réduire les graisses saturées, mais plutôt sur celles visant à éviter les sucres ajoutés. Plus précisément, les recommandations devraient encourager la consommation de différentes sources alimentaires d'acides gras saturés et éviter les aliments ultra-transformés.

Conclusion, importance et impact de l'étude : IL y a aujourd'hui une quantité écrasante de données scientifiques qui falsifient le mythe du cholestérol. Il est donc temps de dire adieu à cette vieille hypothèse lipidique mal fondée et fallacieuse. Cependant, nous conseillons de poursuivre les recherches et d'étudier d'autres mécanismes physiopathologiques et traitements concernant cette hypothèse en raison de sa complexité. Cela nous permettra d'éduquer les gens sur l'importance d'un mode de vie sain, y compris l'alimentation, l'exercice, la gestion du stress et d'autres facteurs, pour réduire le risque de maladie cardiaque.

Mot-clé : Cholestérol, CVD, LDL, Athérosclérose, Inflammation.

Liste des abréviations

- AGE** : Advanced glycation end products
- ANGPTL3** : Angiopoietin-like protein 3
- ApoB** : Apolipoprotein B
- ASCVD** : Atherosclerotic cardiovascular disease
- BMI** : Indicates body mass index
- CE** : Cholesterol ester
- CEL** : Carboxyethyllysine
- CHD** : Coronary heart disease
- CML** : Carboxyméthyllysine
- CVD** : Cardiovascular diseases
- EC** : Endothelial cell
- GOLD** : Methylglyoxal lysine dimer
- HMG-CoA** : Hydroxymethylglutaryl–coenzyme A
- HMGCR** : HMG-CoA reductase
- HDL-C** : High-density lipoprotein cholesterol
- HDL** : High-density lipoprotein
- LDLR** : Low-density lipoprotein receptor
- LDL** : Low-density lipoprotein
- LDL-C** : Low-density lipoprotein cholesterol
- Lp(a)** : Lipoprotein (a)
- LMW-AGE** : Peptides rich in low molecular weight AGEs
- LOX-1** : Lectin-type oxidized LDL reception 1
- LPL** : Lipoprotein lipase
- MCP-1** : The monocyte chemotactic protein-1
- mCSF** : Monocyte colony-stimulating factor
- MVE** : Major vascular event
- NLRP3** : Generation of NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
- NPC1** : Niemann-Pick C1
- NPC1L1** : Niemann-Pick C1 (NPC1) like 1protein

Oxldl : Oxidized low-density lipoprotein

PCSK9 : Proprotein convertase subtilisin kexin 9

PHO : Partially hydrogenated oils

PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

PPAR- γ : Peroxisome proliferator activated receptor gamma

RAGE : AGE receptors

RCT : Randomized controlled trial

ROS : Reactive oxygen species

SCAP : SREBP cleavage-activating protein

Sldldl : Small dense low-density lipoprotein

SMC : Smooth muscle cell

SR : Scavenger receptors

SR-BI : Scavenger receptor B type 1

SRE : Sterol regulatory element

SREBP : Sterol regulatory element-binding protein

SREBP2 : Sterol regulatory element-binding protein-2

STROBE : Strengthening notification of observational studies in epidemiology

TC : Total cholesterol

TFA : Trans fatty acids

TG : Triglyceride

TLR : Toll-like receptors

VA-HIT : Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial

VCAM-1 : The vascular cell adhesion molecule-1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VLDL : Very-low-density lipoprotein.

Liste des figures

Figure I.1. Hierarchy of study designs to obtain evidence for treatment effect.	6
Figure II.1. La voie SREBP2 dans la régulation de la biosynthèse du cholestérol	18
Figure II.2. Inhibition de l'athérosclérose par des interventions visant à réduire le cholestérol ...	20
Figure II.3. Association entre le degré de réduction du LDL-C et la réduction du risque absolu de mortalité par maladie coronarienne (%/an) dans 21 essais de statines	24
Figure II.4. Association entre le degré de réduction du LDL-C et la réduction du risque absolu de mortalité totale (%/an) dans 26 essais de statines	25
Figure II.5. Association entre la réduction absolue du risque à 5 ans (ARR) et le degré de réduction du LDL-C dans 12 essais	26
Figure II.6. Association entre la réduction du risque absolu de mortalité par maladie coronarienne dans 21 essais de statines inclus dans l'étude de Silverman <i>et al.</i> (2016) et dans 7 essais ignorés, et l'année de publication des protocoles d'essai	27
Figure III.1. Plusieurs voies impliquées dans la formation des AGE	46
Figure III.2. Dans le flux sanguin, les lipoprotéines de basse densité (LDL) subissent de multiples modifications et acquièrent des propriétés athérogènes	51
Figure III.3. Sous-classes de LDL	53
Figure III.4. Rôle de l'OxLDL dans la dysfonction endothéliale	57
Figure III.5. Rôle de l'OxLDL dans la formation des cellules spumeuses	59
Figure III.6. Rôle de l'OxLDL dans la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses.	60
Figure III.7. Rôle de l'OxLDL dans la fonction pro-athérosclérotique des plaquettes	62

Liste des tableaux

Tableau I.1. Conception d'une étude d'observation : mesures de la maladie, mesures du risque et temporalité	2
Tableau I.2. Etudes cohortes prospectives sur l'association entre le cholestérol alimentaire et risque de CVD	10
Tableau II.1. Application des interventions cliniques d'abaissement du cholestérol sur les ASCVD	19
Tableau III.1. Effets des produits finaux de glycation avancée dans les maladies vasculaires et le diabète sucré	47

Introduction

Introduction

Depuis un demi-siècle, un taux élevé de cholestérol total (TC) ou de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est considéré comme la cause principale de l'athérosclérose et des CVD. Un nombre presque infini d'observations et d'expériences ont effectivement falsifié l'hypothèse selon laquelle le cholestérol et les graisses alimentaires, ainsi qu'un taux de cholestérol élevé, jouent un rôle dans la causalité de l'athérosclérose et des CVD ([Ravnskov, 2002](#)). Deux publications d'Ansel Keys ont eu un impact considérable sur la croyance générale en l'hypothèse du cholestérol. En 1953, il a rapporté que l'apport alimentaire en graisses était significativement corrélé au taux de cholestérol sérique et à l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire dans six pays ([Keys, 1953](#)). Ce rapport semblait très convaincant, mais le problème était que ces six pays avaient été sélectionnés parmi 22 pays au total. Il n'y avait aucune corrélation si l'on incluait tous les pays. L'étude était manifestement une falsification. L'autre publication date de 1986 - l'étude sur les sept pays ([Keys et al., 1986](#)). Keys a suivi 12 000 hommes d'âge moyen et a enregistré leur régime alimentaire et leur taux de cholestérol pendant de nombreuses années. Grâce à des manœuvres statistiques, il a "démonstré" que les graisses saturées étaient les coupables ([Scherstén et al., 2011](#)).

Le LDL-C est considéré comme le principal constituant de la plaque d'athérome. Il est donc logique que la réduction du LDL-C sérique prévienne les CVD. Cependant, trois décennies d'essais contrôlés randomisés (RCTs) ont donné des résultats incohérents et contradictoires. Nous devons reconnaître ces anomalies et modifier ou rejeter l'hypothèse lipidique. Il est clair que certaines personnes bénéficient d'un traitement modifiant les lipides. La vraie question est de savoir comment les identifier. Notre approche actuelle, qui consiste à se concentrer presque exclusivement sur la réduction du LDL-C pour tout le monde, n'est pas toujours efficace, peut entraîner le traitement inutile de certaines personnes en bonne santé et reflète probablement le fait que la pathogenèse de l'athérosclérose est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait à l'origine. L'approche de la prévention des CVD centrée sur le LDL-C nous a peut-être détournés de l'étude d'autres mécanismes physiopathologiques et d'autres traitements ([DuBroff, 2018](#)). L'hypothèse est maintenue parce que les résultats prétendument favorables, mais non significatifs, sont gonflés et parce que la plupart des résultats contradictoires sont mal interprétés, mal cités ou ignorés.

Chapitre I : Limites des études observationnelles

Chapitre I. Limites des études observationnelles

I.1. Définition des études observationnelles

Le choix approprié de la conception de l'étude est essentiel pour la réussite de la recherche biomédicale et de la recherche en santé publique. Il existe de nombreux modèles d'étude parmi lesquels les études observationnelles, également appelées études épidémiologiques, sont celles dans lesquelles l'enquêteur n'agit pas sur les participants à l'étude, mais observe les relations naturelles entre les facteurs et les résultats ([Thiese, 2014](#)).

I.2. Types d'études observationnelles

Les études d'observation sont généralement classées en plusieurs catégories, telles que les études de cas ou les séries de cas, les études écologiques, les études transversales (étude de prévalence), les études cas-témoins et les études de cohortes. D'autres variantes de ces études d'observation sont également possibles, telles que les études cas-témoins imbriquées, les études de cohortes de cas, etc ([Kumar et al., 2014](#)). Le tableau I.1 présente les forces et les faiblesses de certains modèles d'études d'observation.

Tableau I.1. Conception d'une étude d'observation : mesures de la maladie, mesures du risque et temporalité ([Thiese, 2014](#)).

Conception de l'étude	Points forts	Points faibles
Écologique	Très bon marché Rapide Facilité d'attribution des niveaux d'exposition	Imprécision des données Impossibilité de contrôler les facteurs de confusion Difficulté à identifier ou à quantifier le dénominateur Pas de temporalité démontrée
Mortalité proportionnelle	Très bon marché Rapide Résultat (décès) bien saisi	Utiliser que les décès Imprécision des données (certificats de décès)

		Impossibilité de contrôler les facteurs de confusion
Croisement de cas	<p>Réduit certains types de biais</p> <p>Bon pour les effets aigus sur la santé avec une exposition définie</p> <p>Les cas agissent comme leur propre contrôle</p>	<p>Choix difficile du moment de la comparaison</p> <p>Difficulté d'exécution</p> <p>Risque de biais de mémorisation</p> <p>Pas de temporalité démontrée</p>
Section transversale	<p>Peu coûteux</p> <p>En temps voulu</p> <p>Données individualisées</p> <p>Possibilité de contrôler de multiples facteurs de confusion</p> <p>Possibilité d'évaluer plusieurs résultats</p>	<p>Pas de temporalité</p> <p>Ne convient pas aux maladies rares</p> <p>Médiocre pour les maladies de courte durée</p> <p>Pas de temporalité démontrée</p>
Cas-témoins	<p>Peu coûteux</p> <p>En temps voulu</p> <p>Données individualisées</p> <p>Possibilité de contrôler de multiples facteurs de confusion</p> <p>Bon pour les maladies rares</p> <p>Possibilité d'évaluer des expositions multiples</p>	<p>Ne permet pas de calculer la prévalence</p> <p>Ne peut évaluer qu'un seul résultat</p> <p>Une mauvaise sélection des témoins peut introduire un biais</p> <p>Il peut être difficile d'identifier suffisamment de cas</p> <p>Risque de biais de rappel</p> <p>Pas de temporalité démontrée</p>

<p>Cohorte rétrospective et prospective</p>	<p>Temporalité démontrée</p> <p>Données individualisées</p> <p>Capacité à contrôler les multiples facteurs de confusion</p> <p>Possibilité d'évaluer des expositions multiples</p> <p>Possibilité d'évaluer des résultats multiples</p>	<p>Coûteux</p> <p>Temps de travail important</p> <p>Ne convient pas aux maladies rares</p>
----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

I.3. Associations entre l'exposition et le résultat

En épidémiologie clinique, les deux composantes de base de toute étude sont l'exposition et le résultat. L'exposition peut être un facteur de risque, un facteur de pronostic, un test de diagnostic ou un traitement, et le résultat est généralement un décès ou une maladie. Dans une étude d'observation, la fréquence d'un résultat - ou d'une exposition, selon la conception de l'étude - est mesurée, estimée ou visualisée. Les risques, les taux, les prévalences et les probabilités sont des mesures courantes de la fréquence d'un résultat, et leur comparaison entre les groupes permet d'obtenir des mesures de fréquence relative, c'est-à-dire des risques relatifs, des rapports de taux, des rapports de prévalence et des rapports de probabilités. Ces mesures décrivent l'association entre l'exposition et le résultat et constituent la base des conclusions de l'étude ([Jepsen et al., 2004](#)).

I.3.1. Mesures de substitution

Si le résultat d'intérêt est une maladie, le résultat réel de l'étude est parfois une mesure de substitution pour la maladie. Les mesures de substitution sont souvent utilisées lorsque la maladie est si rare ou si lointaine qu'il faudrait une période de suivi déraisonnablement longue pour obtenir un nombre suffisant de résultats.

► Exemple - Dans l'étude sur l'athérosclérose de Los Angeles, Nordstrom et ses collègues ont examiné la progression sur trois ans de l'épaisseur de l'intima-média (IMT) des carotides dans un groupe de personnes âgées de 40 à 60 ans. Les groupes d'exposition ont été définis en fonction du degré d'activité physique. Les auteurs ont constaté que l'épaisseur de l'intima-média, une mesure de substitution de la morbidité cardiovasculaire, était inversement liée au degré d'activité physique ([Nordstrom et al., 2003](#)).

L'hypertension et l'hyperlipidémie font partie des mesures de substitution les plus fréquemment utilisées pour les maladies cardiovasculaires, mais même si l'association entre la mesure de substitution et le véritable résultat peut être biologiquement plausible, l'utilisation de la

mesure de substitution peut produire des résultats trompeurs si l'association avec le véritable résultat n'est pas fondée sur des preuves empiriques ([Psaty et al., 1999](#); [Szklo et al., 2000](#)).

I.4. Limites des études observationnelles

Dans une étude d'observation, l'investigateur ne peut qu'observer l'effet de l'exposition sur les sujets de l'étude ; il ne joue aucun rôle dans l'attribution de l'exposition aux sujets de l'étude. Les études d'observation sont donc beaucoup plus vulnérables aux problèmes méthodologiques. Il est donc logique que les RCTs soient considérés comme le meilleur moyen de prouver la causalité ([Fletcher et al., 1996](#)).

Les études d'observation donnent une idée de l'incidence, de la prévalence et du pronostic de la maladie étudiée, et ces informations sont nécessaires pour planifier correctement l'essai contrôlé randomisé (RCT). Souvent, le RCT confirme ce qui a été découvert dans les études d'observation précédentes, ([Benson & Hartz, 2000](#); [Concato et al., 2000](#)) mais il arrive que les résultats diffèrent, ou même qu'ils aillent dans le sens contraire, comme dans des études récentes sur l'effet du traitement hormonal substitutif sur le risque cardiovasculaire ([Grodstein et al., 1996](#); [Salpeter et al., 2006](#)). Pour cela dans la hiérarchie des modèles d'étude permettant d'obtenir des preuves de l'effet d'un traitement, les RCTs et les méta-analyses de RCTs se situent au sommet et fournissent relativement les meilleures preuves, tandis que les rapports de cas se situent au bas de l'échelle (Fig. I.1).

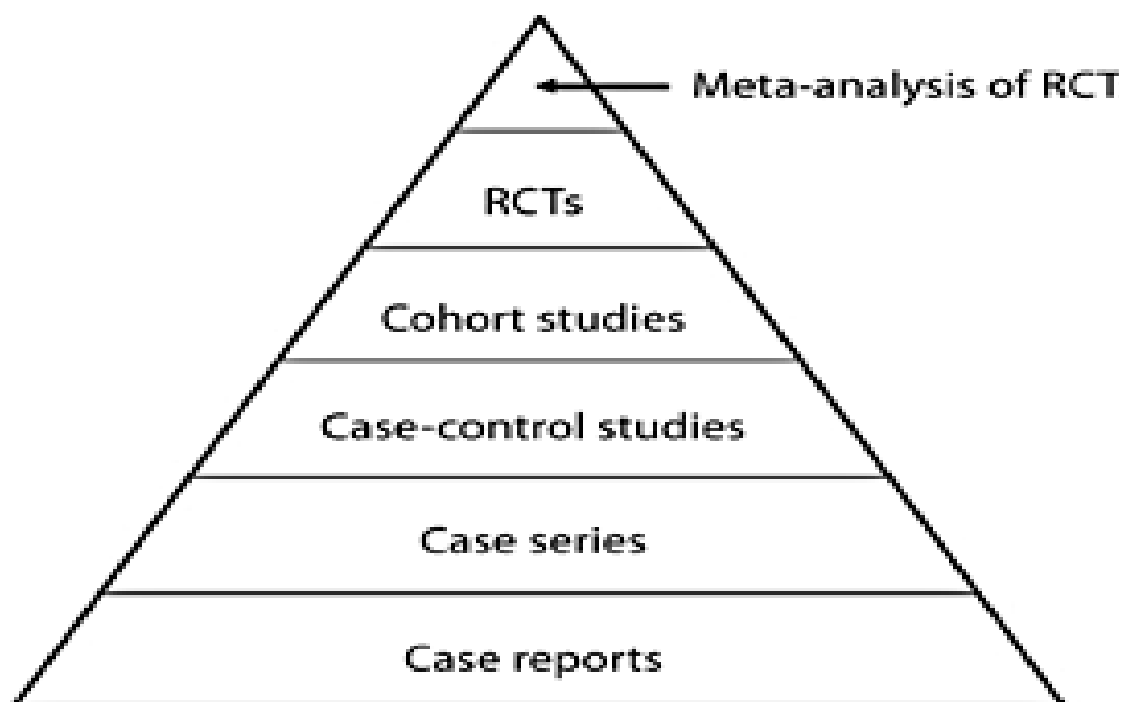


Figure I.1. Hierarchy of study designs to obtain evidence for treatment effect
([Grootendorst et al., 2010](#)).

Malgré le rôle essentiel des méthodes d'observation pour éclairer l'efficacité de nombreux aspects des soins de santé, certains scientifiques estiment que ces méthodes n'ont que peu, voire pas du tout, à apporter. Dans son résumé d'une grande conférence tenue en 1993, l'éminent épidémiologiste médical Richard Doll a conclu que les méthodes d'observation "ne fournissent aucun moyen utile d'évaluer la valeur d'une thérapie". L'opinion largement répandue selon laquelle les méthodes expérimentales (RCTs) constituent "l'étalon-or" de l'évaluation a conduit au dénigrement des méthodes non expérimentales, au point que les organismes de financement de la recherche et les rédacteurs en chef des revues les rejettent d'office. Je pense que de telles attitudes limitent notre capacité à évaluer les soins de santé et, par conséquent, à améliorer les bases scientifiques du traitement des individus et de l'organisation des services ([Black, 1996](#)).

I.4.1. Raisons des associations entre l'exposition et le résultat

Les associations dans une étude épidémiologique s'expliquent par quatre raisons principales : le biais, la confusion, le hasard et la cause. L'un des objectifs essentiels des phases de conception et d'analyse est de prévenir, de réduire et d'évaluer les biais, les facteurs de confusion et le hasard, afin d'estimer une association causale non biaisée entre l'exposition et le résultat ([Hulley et al., 2001](#)).

I.4.1.1. Biais

Un biais signifie qu'une mesure de l'association entre l'exposition et le résultat est systématiquement erronée. En général, les épidémiologistes parlent de biais s'éloignant de la valeur nulle et de biais se rapprochant de la valeur nulle, ce qui signifie que la mesure d'association rapportée est systématiquement surestimée ou sous-estimée, respectivement. Les deux principaux types de biais sont le biais de sélection et le biais d'information.

❖ Biais de sélection

Le biais de sélection est lié à la phase de conception d'une étude d'observation et il est plus fréquent dans les études cas-témoins que dans les études de cohorte. Dans une étude cas-témoins, l'investigateur sélectionne des cas et des témoins qui représentent une population source, et la seule différence prévue entre les deux groupes est le résultat. Il y a biais de sélection si le processus de sélection introduit une autre différence systématique non intentionnelle entre les groupes, et que cette différence systématique est associée à l'exposition. En d'autres termes, l'association apparente entre l'exposition et le résultat dans une étude cas-témoins biaisée est en fait une combinaison de

l'association entre l'exposition et le résultat et de l'association entre le fait d'être sélectionné comme cas ou comme témoin et l'exposition ([Rothman & Greenland, 2005](#)). Le biais de sélection peut s'orienter vers le zéro ou s'éloigner du zéro.

► Exemple - En utilisant un modèle cas-témoins, von Eyben a examiné le tabagisme comme facteur de risque d'infarctus du myocarde. Les cas étaient des patients ayant subi un infarctus du myocarde entre 1983 et 1997, et les témoins ont été sélectionnés parmi les patients admis pour hernie inguinale et appendicite aiguë entre 1990 et 1996. En 1997, les deux groupes ont été interrogés dans un questionnaire sur leurs habitudes tabagiques, entre autres, et les auteurs ont rapporté que le tabagisme augmentait le risque d'infarctus du myocarde. Cependant, 27 des 77 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde étaient décédés au moment du questionnaire, ce qui, comme l'ont souligné les auteurs, aurait pu introduire un biais de sélection ; la possibilité d'être disponible au moment du questionnaire est une différence systématique involontaire entre les cas et les témoins, et elle est également liée au tabagisme. En d'autres termes, comme indiqué ci-dessus, l'association apparente entre le tabagisme et l'infarctus du myocarde est une combinaison de l'association entre le tabagisme et l'infarctus du myocarde et de l'association entre le tabagisme et le fait d'être disponible au moment du questionnaire. Le biais qui en résulte est vraisemblablement en faveur de la valeur nulle, car il est probable que les personnes qui fumaient moins avaient plus de chances d'être disponibles au moment du questionnaire que celles qui fumaient plus ([von Eyben et al., 2002](#)).

❖ Biais d'information

Dans une étude de cohorte, une erreur dans la mesure de l'exposition ou du résultat peut entraîner un biais d'information. On parle de mauvaise classification non différentielle lorsque les erreurs de classification de l'exposition ou du résultat sont aléatoires. Un exemple de mauvaise classification non différentielle est la mauvaise classification causée par des erreurs de codage dues à des fautes de frappe accidentelles. En revanche, il y a erreur de classification différentielle dans une étude de cohorte lorsque le degré ou la direction de l'erreur de classification dépend de l'état d'exposition ou d'autres variables ([Porta, 2008](#)). Dans les RCTs, cette erreur est évitée grâce à l'évaluation standardisée des résultats et à l'insu de l'état d'exposition. Les erreurs de classification non différentielles entraînent généralement un biais en faveur de l'hypothèse nulle, tandis que les erreurs de classification différentielles peuvent entraîner un biais dans l'une ou l'autre direction ([Rothman & Greenland, 2005](#)).

Dans une étude cas-témoins, les cas et les témoins peuvent présenter des degrés ou des directions différents de mauvaise classification de l'exposition, c'est-à-dire une mauvaise

classification différentielle. Ce problème est particulièrement préoccupant lorsque le statut d'exposition est déclaré par le sujet lui-même, auquel cas le biais est appelé biais de rappel.

► Exemple-Tzourio et ses collègues ont utilisé une étude cas-témoins pour examiner si la migraine est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les jeunes femmes. Les cas étaient des femmes de moins de 45 ans ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique, et les témoins étaient des femmes sélectionnées au hasard et souffrant de maladies orthopédiques ou rhumatologiques. Les cas et les témoins ont été interrogés sur les maux de tête et d'autres facteurs, et les auteurs ont constaté un rapport de cotes de 6,2 pour l'accident vasculaire cérébral ischémique chez les femmes souffrant de migraine avec aura. Ce résultat est peut-être dû à un biais de mémorisation ; les cas étaient peut-être plus conscients des signes et symptômes pouvant expliquer leur accident vasculaire cérébral ([Tzourio et al., 1995](#)).

I.4.1.2. Confusion

La confusion concerne les caractéristiques des sujets de l'étude ; les patients présentant certaines caractéristiques ont tendance à être exposés à certaines substances. L'objectif d'une étude d'observation est d'examiner l'effet de l'exposition, mais parfois l'effet apparent de l'exposition est en fait l'effet d'une autre caractéristique qui est associée à l'exposition et au résultat. Cette autre caractéristique est un facteur de confusion, à condition qu'elle ne soit pas une étape intermédiaire entre l'exposition et le résultat ([Szklo et al., 2000](#)). Par conséquent, un taux de cholestérol élevé ne doit pas être traité comme un facteur de confusion dans une étude du risque de maladie coronarienne (résultat) chez des patients souffrant d'obésité sévère (groupe exposé) et des patients de poids normal (groupe de référence) ; bien qu'un taux de cholestérol élevé soit associé à la fois à l'obésité et à la maladie coronarienne, il s'agit d'une étape intermédiaire, car il peut être causé par l'obésité.

I.4.2. La déclaration sur le renforcement de la notification des études observationnelles en épidémiologie (STROBE)

De nombreuses questions de la recherche médicale sont examinées dans le cadre d'études d'observation ([Glasziou et al., 2004](#)). Une grande partie de la recherche sur les causes des maladies repose sur des études de cohortes, des études cas-témoins ou des études transversales. Les études d'observation jouent également un rôle dans la recherche sur les avantages et les inconvénients des interventions médicales ([Black, 1996](#)). Les essais randomisés ne peuvent pas répondre à toutes les questions importantes concernant une intervention donnée. Par exemple, les études d'observation sont plus aptes à détecter les effets indésirables rares ou tardifs des traitements et sont plus susceptibles de fournir une indication de ce qui est réalisé dans la pratique médicale quotidienne ([Papanikolaou et al., 2006](#)).

La recherche doit être présentée de manière transparente afin que les lecteurs puissent suivre ce qui a été planifié, ce qui a été fait, ce qui a été trouvé et les conclusions qui en ont été tirées. La crédibilité de la recherche dépend de l'évaluation critique par d'autres personnes des forces et des faiblesses de la conception, de la conduite et de l'analyse de l'étude. Des rapports transparents sont également nécessaires pour juger si et comment les résultats peuvent être inclus dans des revues systématiques ([Egger et al., 1998](#); [Jüni et al., 2001](#)). Cependant, dans les recherches observationnelles publiées, des informations importantes sont souvent manquantes ou peu claires. Une analyse d'études épidémiologiques publiées dans des revues de médecine générale et spécialisée a révélé que la logique qui sous-tend le choix des variables confusionnelles potentielles n'était souvent pas mentionnée ([Pocock et al., 2004](#)). Seuls quelques rapports d'études cas-témoins en psychiatrie expliquent les méthodes utilisées pour identifier les cas et les témoins ([Lee et al., 2007](#)). Dans une enquête sur les études longitudinales dans le domaine de la recherche sur les accidents vasculaires cérébraux, 17 articles sur 49 (35 %) ne précisaient pas les critères d'éligibilité ([Tooth et al., 2005](#)). D'autres ont affirmé que si les rapports n'étaient pas suffisamment clairs, les avantages de la recherche pourraient être obtenus plus lentement ([Bogardus Jr et al., 1999](#)), et qu'il était nécessaire d'établir des lignes directrices pour les rapports sur les études d'observation ([Group, 1981](#); [Rennie, 2001](#)).

I.5. Études observationnelles sur le cholestérol alimentaire et le risque de CVD

La probabilité qu'une association observée dans les études épidémiologiques soit une relation de cause à effet est souvent évaluée à l'aide des critères proposés pour la première fois par Bradford Hill. Les éléments permettant de déterminer si des concentrations anormales de cholestérol et de lipoprotéines dans le plasma sanguin sont à l'origine de maladies coronariennes sont examinés. Les données issues d'études d'observation, étayées par des études cliniques ne laissent planer aucun doute sur le fait qu'une concentration élevée de cholestérol dans le plasma sanguin est une cause de coronaropathie ([Calvert, 1994](#)). D'autre part, L'élimination des recommandations spécifiques concernant l'objectif de cholestérol alimentaire dans les lignes directrices récentes a soulevé des questions sur son rôle en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires. Carson *et al.* (2020) ont développé une consultation après avoir passé en revue des études humaines sur la relation entre le cholestérol alimentaire et les lipide sanguins, les lipoprotéines et le risque de CVD pour répondre aux questions concernant la pertinence des recommandations en matière de cholestérol alimentaire pour la santé n'indiquent généralement pas d'association significative avec le risque de CVD. Bien que les méta-analyses des études d'intervention diffèrent dans leurs conclusions, la plupart associent des apports en cholestérol supérieurs aux niveaux moyens actuels à des concentrations élevées de TC ou de LDL-C.

I.5.1. Relation entre le cholestérol alimentaire et le risque de CVD

Les résultats des études d'observation ne confirment généralement pas l'existence d'une association entre le cholestérol alimentaire et le risque de CVD (Tab. I.2). Dix-sept études de cohortes prospectives répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion ont évalué l'association entre le cholestérol alimentaire et les maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes et accidents vasculaires cérébraux). Douze études n'ont fait état d'aucune association significative entre les cerebrovascular accident (CVA), les événements coronariens ou les décès dus aux maladies coronariennes et le cholestérol alimentaire, quelle que soit la méthode d'évaluation de l'alimentation ([Ascherio et al., 1996](#); [Garcia-Palmieri et al., 1980](#); [He et al., 2003](#); [Hu et al., 1997](#); [Iso et al., 2001](#); [Kushi et al., 1985](#); [Pietinen et al., 1997](#); [Posner et al., 1991](#); [Sauvagat et al., 2004](#); [Seino et al., 1997](#); [Xu et al., 2006](#); [Yaemsiri et al., 2012](#)), La population étudiée, la conception et les analyses statistiques, y compris les caractéristiques sociodémographiques, l'éventail des apports en cholestérol alimentaire et le contrôle des covariables, présentaient une variabilité appréciable. Plusieurs études, y compris celles qui ont rapporté une association positive significative, ont ajusté la concentration de cholestérol sérique, une covariante importante ([Esrey et al., 1996](#); [Garcia-Palmieri et al., 1980](#); [Hu et al., 1997](#); [Iso et al., 2001](#); [McGEE et al., 1984](#)). Dans certaines études, les associations positives dans les analyses non ajustées ou semi-ajustées ont été atténuées après ajustement pour d'autres composants alimentaires tels que les fibres ([Ascherio et al., 1996](#); [Xu et al., 2006](#)), et les graisses saturées ([Xu et al., 2006](#)). En outre, lorsque l'apport énergétique était inclus comme covariable dans les modèles statistiques, aucune association significative n'a été observée entre le cholestérol alimentaire et les maladies coronariennes mortelles ou non mortelles ou les accidents vasculaires cérébraux ([Ascherio et al., 1996](#); [Esrey et al., 1996](#); [He et al., 2003](#); [Hu et al., 1997](#); [Iso et al., 2001](#); [Pietinen et al., 1997](#); [Posner et al., 1991](#); [Seino et al., 1997](#); [Xu et al., 2006](#); [Yaemsiri et al., 2012](#)). Les associations positives étaient généralement limitées aux études qui ne tenaient pas compte de l'apport énergétique ([Larsson et al., 2012](#); [Mann et al., 1997](#); [McGEE et al., 1984](#); [Shekelle & Stamler, 1989](#); [Shekelle et al., 1981](#)). Ces résultats illustrent la sensibilité des résultats lorsque l'on tient compte d'autres composants alimentaires, ainsi que des problèmes méthodologiques.

Tableau I.2. Etudes cohortes prospectives sur l'association entre le cholestérol alimentaire et risque de CVD ([Carson et al., 2020](#)).

Study Author, Year, Cohort (US Unless Noted)	Population, n	Dietary Cholesterol, mg/d Unless Noted	Findings Reported as Relative Risk (95% CI) Unless Noted	Comments
Studies that assessed dietary cholesterol using food frequency questionnaires				
(Ascherio et al., 1996) , HPFS	43 757 men	mg/1000 kcal Mean=152	Fatal or nonfatal MI, 1.03 (0.81–1.32) Fifth vs first quintile Adjusted for risk factors, energy, and fiber intake	(Ascherio et al., 1996) and (He et al., 2003) used the same cohort, with longer follow-up for the stroke outcomes in the 2003 He <i>et al</i> report.
(He et al., 2003) , HPFS	43 732 men	mg/1000 kcal Median in first to fifth quintiles: 189–389	Ischemic stroke, 1.02 (0.75–1.39) Hemorrhagic stroke, 1.04 (0.58–1.88) Adjusted for risk factors, energy intake, and other nutritional factors	
(Pietinen et al., 1997) , Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (Finland)	21 930 men	Average of medians of quintiles, 560	Major coronary event, 0.93 (0.79–1.10) Adjusted for risk factors and energy and fiber intake	
(Larsson et al., 2012) , Swedish Mammography Cohort (Sweden)	34 670 women	Median in first to fifth quintiles, 161–319	Total stroke, 1.20 (1.00–1.44)* Ischemic stroke, 1.29 (1.05–1.58)* Hemorrhagic stroke, 0.96 (0.58–1.58) Adjusted for risk factors and nutritional factors	

Study Author, Year, Cohort (US Unless Noted)	Population, n	Dietary Cholesterol, mg/d Unless Noted	Findings Reported as Relative Risk (95% CI) Unless Noted	Comments
(Yaemsiri et al., 2012) , Women's Health Initiative—Observational Study	87 025 women	Average of medians of quintiles, 191	Ischemic stroke: HR=1.04 (0.81–1.33) Adjusted for risk factors, energy intake, and other nutritional factors	
(Hu et al., 1997) , NHS	80 082 women	mg/1000 kcal Median in first to fifth quintiles, 132–273	Fatal/nonfatal CHD, 1.17 (0.92–1.50) Adjusted for risk factors, energy intake, and other nutritional factors	(Hu et al., 1997) and (Iso et al., 2001) used the same cohort with a focus on different outcomes.
(Iso et al., 2001) , NHS	85 764 women	Median in first to quintiles, 212–465	Hemorrhagic stroke, 1.04 (0.46–2.38) Adjusted for risk factors, energy intake, and other nutritional factors	
(Seino et al., 1997) , Shibata Study Japan	2283 men and women	393	Cerebral infarct, 1.11 (0.48–2.56) Adjusted for some risk factors, energy, and type of fat intake	
Studies that assessed dietary cholesterol using 24-h dietary recalls				
(Posner et al., 1991) , Framingham Study	859 men (45–55 and 56–65 y of age)	530 in younger men 532 in older men	CHD incidence No significant association among those 45–55 y ($P=0.92$) or 56–65 y ($P=0.364$) of age Adjusted for risk factors and energy intake	
(McGEE et al., 1984) , Honolulu Heart Program	7088 men (Japanese ancestry)	mg/1000 kcal 243	CHD death Using logistic coefficient, mg cholesterol/1000 kcal, significant positive association	Adjusted for body weight but not for energy intake

Study Author, Year, Cohort (US Unless Noted)	Population, n	Dietary Cholesterol, mg/d Unless Noted	Findings Reported as Relative Risk (95% CI) Unless Noted	Comments
			($P < 0.05$)* Adjusted for risk factors	
(Esrey et al., 1996), Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study (US and Canada)	4546 men and women	408	CHD death, 1.0 (10 mg) per 5000 kJ (0.99–1.02) Adjusted for risk factors and energy intake	
(Mann et al., 1997), UK	10 802 men and women	Median in first to third tertiles, 156–431 for men, 138–378 for women	Ischemic heart disease death, 3.53 (1.57–7.96)* Adjusted for age, sex, smoking, and social class	≈20% were vegetarians or semi-vegetarian Included wide range of ages, leaner population Did not adjust for energy intake
(Xu et al., 2006), Strong Heart Study	2938 male and female American Indians	333	Total CHD, 1.09 (0.77–1.54) Nonfatal CHD, 1.14 (0.76–1.70) Adjusted for risk factors and energy intake	A higher-risk population: 48% with diabetes mellitus, 44% with hypertension
(Garcia-Palmieri et al., 1980), Puerto Rico Heart Health Program	8218 rural and urban men	Age-adjusted mean, 356 (rural), 439 (urban)	CHD No significant difference in dietary cholesterol between participants with and those without incident CHD over 6 y of follow-up Adjusted for risk factors Numeric results not published	
Study that assessed dietary cholesterol using 24-h food diary				

Study Author, Year, Cohort (US Unless Noted)	Population, n	Dietary Cholesterol, mg/d Unless Noted	Findings Reported as Relative Risk (95% CI) Unless Noted	Comments
(Sauvaget et al., 2004) , Adult Health Study (Japan)	3731 men and women in Hiroshima and Nagasaki	Average of medians of tertiles of animal fat, 449	Cerebral infarct death, 0.34 (0.16–0.70) Adjusted for risk factors and radiation dose exposure	A leaner population than other cohorts
Studies that assessed dietary cholesterol using diet histories				
(Kushi et al., 1985) , Ireland-Boston Diet-Heart Study (Ireland, US)	1001 men (brothers in Ireland and US and group in US with parents in Ireland)	mg/1000 kcal Irish, 233; Irish Bostonians, 273; first generation in US, 240	CHD death Cox proportional hazard coefficient, 0.0017 ($P=0.10$) Adjusted for risk factors	Mean kcal intake: Irish, 4033; Bostonians, 3099; first generation, 2946
(Shekelle et al., 1981) , Western Electric Study	1900 men	mg/1000 kcal 241	CHD death logistic coefficient, 0.003 ($P=0.008$)* Adjusted for risk factors and type of fat intake	Mean kcal intake, 3183/d Adjusted for BMI
(Shekelle & Stamler, 1989) , Western Electric Study	1824 men	755	CHD, 1.38 (1.00–1.90)* Other CVD, 1.8 (1.00–3.24)* Adjusted for age	Same cohort as in (Shekelle et al., 1981) Highest daily cholesterol intake and 25 y of follow-up

*Significant positive association.

Deux études ont fait état d'une association significative entre le cholestérol alimentaire et l'accident vasculaire cérébral, mais dans des directions opposées. Dans la Swedish Mammography Cohort, un apport élevé en cholestérol (médiane de 302 mg/j dans le quintile le plus élevé) était associé à un risque plus élevé de CVA total et de CVA ischémique (20 % et 29 %, respectivement) par rapport au quintile le plus bas (médiane de 168 mg/j) ([Larsson et al., 2012](#)). En revanche, dans

la Japanese Adult Health Study, un apport plus élevé en cholestérol était associé à un risque plus faible de CVA ischémique ([Esrey et al., 1996](#)).

Toutefois, cette étude doit être interprétée avec prudence car les modèles statistiques n'incluaient pas de nombreux facteurs de confusion potentiels pris en compte dans les autres études examinées, de sorte que les résultats sont probablement influencés par des facteurs de confusion résiduels. Huit études n'ont pas rapporté d'association significative entre le cholestérol alimentaire et les coronaropathies ou la mortalité coronarienne ([Ascherio et al., 1996](#); [Esrey et al., 1996](#); [Garcia-Palmieri et al., 1980](#); [Hu et al., 1997](#); [Kushi et al., 1985](#); [Pietinen et al., 1997](#); [Posner et al., 1991](#); [Xu et al., 2006](#)) tandis que 3 études ([Mann et al., 1997](#); [McGEE et al., 1984](#); [Shekelle & Stamler, 1989](#); [Shekelle et al., 1981](#)) ont montré une association positive avec les coronaropathies ou la mortalité coronarienne.

Une méta-analyse qui a examiné des études de cohortes prospectives jusqu'en décembre 2013 a fait état de relations positives non significatives entre le cholestérol alimentaire et le risque de CVA ischémique (1,13 [IC à 95 %, 0,99-1,28]) ou hémorragique (1,09 [IC à 95 %, 0,79-1,50]). Les estimations de l'effet reflètent des comparaisons entre les quintiles extrêmes (par exemple, quintile 5 contre 1), reflétant généralement une différence dans les médianes de 200 à 300 mg/j d'apport en cholestérol. Le nombre insuffisant d'études de cohortes n'a pas permis de réaliser des méta-analyses d'autres résultats liés aux CVD ([Berger et al., 2015](#)).

En résumé, la majorité des études d'observation publiées n'identifient pas d'association positive significative entre le cholestérol alimentaire et le risque de CVD.

I.6. Association entre le TC et les CVD

I.6.1. Une idée étayée par des analyses frauduleuses de la littérature

Si un taux élevé de TC était la cause principale des CVD, les personnes présentant un taux élevé de TC devraient avoir un risque plus élevé de mourir d'une CVD. L'hypothèse selon laquelle un taux élevé de TC est à l'origine des CVD a été introduite dans les années 1960 par les auteurs de l'étude Framingham Heart Study. Cependant, dans leur étude de suivi sur 30 ans publiée en 1987 ([Anderson et al., 1987](#)), les auteurs ont rapporté que "pour chaque baisse de 1 mg/dl de TC par an, il y avait une augmentation de 11 % de la mortalité coronarienne et de la mortalité totale". Trois ans plus tard, l'American Heart Association et le National Heart, Lung and Blood Institute des États-Unis ont publié un résumé commun ([LaRosa et al., 1990](#)) concluant qu'"une réduction d'un pour cent du taux de TC d'un individu entraîne une réduction d'environ deux pour cent du risque de maladie coronarienne". Les auteurs se sont frauduleusement référés à la publication de Framingham pour étayer cette fausse conclusion largement citée.

Dans deux autres revues rédigées par des partisans de l'hypothèse du cholestérol faisant autorité ([Kannel et al., 1984](#); [Marsh, 1991](#)), d'autres informations trompeuses ont été rapportées. Pour voir comment ces partisans expliquent les résultats discordants par rapport à l'hypothèse du cholestérol, les citations de 12 articles présentant de tels résultats ont été recherchées dans les trois revues ([Ravnskov, 1995](#)). Seuls deux articles ont été cités correctement et seulement dans l'une des revues. Environ la moitié des articles contradictoires ont été ignorés. Dans les autres, les résultats statistiquement non significatifs en faveur de l'hypothèse du cholestérol ont été gonflés, et les résultats non favorables ont été cités comme s'ils étaient favorables à l'hypothèse du cholestérol. Un seul des six essais randomisés sur l'hypocholestérolémiant ayant abouti à un résultat négatif a été cité, et seulement dans l'une des revues ([Ravnskov, 1995](#)).

I.6.2. L'association entre les TC et les CVD est faible, absente ou inverse dans de nombreuses études

Au cours des années qui ont suivi le rapport de l'étude cardiaque de Framingham, de nombreuses études ont révélé qu'un taux élevé de TC n'était pas associé à de futures CVD, les preuves les plus solides attestant de l'absence de relation entre TC et CVD chez les personnes âgées. Par exemple, une revue publiée en 2002 comprenait des références à 12 études de ce type ([Ravnskov, 2003](#)). Une étude autrichienne ([Ulmer et al., 2004](#)) publiée en 2004 et portant sur 67 413 hommes et 82 237 femmes suivis pendant de nombreuses années a révélé que les TC étaient faiblement associés à la mortalité par maladie coronarienne chez les hommes, à l'exception de ceux âgés de 50 à 64 ans. Chez les femmes, le lien était faible chez celles âgées de moins de 50 ans, et aucune association n'était présente après cet âge. Aucune association n'a été trouvée entre la TC et la mortalité causée par d'autres CVD, sauf qu'une faible TC était inversement associée à la mortalité causée par les CVD chez les femmes de plus de 60 ans.

En 2007, la Prospective Studies Collaboration ([Lewington et al., 2007](#)), dont le comité de rédaction comprenait les mêmes auteurs que ceux de Collins *et al.* (2016), a publié une méta-analyse incluant 61 études observationnelles prospectives portant sur près de 900 000 adultes, qui a conclu que les TC étaient associés à la mortalité par maladie coronarienne à tous les âges et dans les deux sexes. Nous n'avons pas été en mesure d'obtenir les données originales ([Okuyama et al., 2011](#)). Cependant, les auteurs ont ignoré au moins une douzaine d'études, y compris l'étude autrichienne, où aucune association ou une association inverse a été notée, et dans plusieurs études, le nombre de participants s'écartait du nombre rapporté par la Collaboration d'études prospectives.

Aujourd'hui, l'opinion générale est que le TC n'est pas le facteur prédictif le plus utile ou le plus précis des CVD, et l'intérêt se porte de plus en plus sur le LDL-C.

**Chapitre II : les limites des
interventions visant à réduire
le cholestérol**

Chapitre II. Les limites des interventions visant à réduire le cholestérol

II.1. L'efficacité des médicaments hypocholestérolémiants pour réduire le risque de CVD

Les spécialistes cardio-vasculaires ont été témoins et ont participé activement aux développements révolutionnaires qui ont eu lieu dans leur domaine de spécialisation au cours des dernières années. Les technologies de pointe ont permis d'améliorer considérablement l'espérance et la qualité de vie. Une ouverture d'esprit et une attitude pionnière sont nécessaires pour explorer de nouvelles frontières afin d'améliorer la santé des patients. Cependant, l'acceptation naïve et aveugle des nouvelles thérapies traditionnelles n'est pas toujours conseillée et la prudence est de mise pour déceler les effets secondaires cachés et nocifs ([Sultan & Hynes, 2013](#)). Les maladies cardiovasculaires devraient devenir la principale cause de décès et d'incapacité dans le monde. Cependant, il est prouvé que le processus d'athérosclérose peut être ralenti et que ses conséquences peuvent être réduites par des mesures préventives. La prévention primaire fait généralement référence à des choix de mode de vie sains visant à prévenir le développement de facteurs de risque coronariens ([Ebrahim et al., 2011](#)).

Depuis un demi-siècle, un taux élevé de TC ou de LDL-C est considéré comme la cause principale de l'athérosclérose et des CVD, et le traitement hypocholestérolémiant a été largement promu pour la prévention cardiovasculaire. Cependant, on comprend de mieux en mieux que les mécanismes sont plus complexes et que le traitement par statines, en particulier lorsqu'il est utilisé en prévention primaire, est d'un bénéfice douteux. (Le LDL-C ne cause pas de CVD : une revue complète de la littérature actuelle) Certains cliniciens commencent à se rendre compte que les traitements actuels non seulement n'ont pas d'impact sur nos maladies les plus répandues, mais qu'ils peuvent même causer plus de dégâts que de bienfaits. La saga des statines en est un parfait exemple ([Sultan & Hynes, 2013](#)).

II.2. Types des médicaments pour réduire le cholestérol

Dans les sections suivantes, nous présenterons la voie de la protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols 2 (SREBP2) dans la régulation de la biosynthèse du cholestérol à l'état normal sans l'intervention d'aucun médicament (Fig. II.1), puis discuterons de certains des médicaments qui possèdent des capacités d'abaissement du LDL-C en particulier statines et de leurs effets secondaires qui mentionnées dans le tableau II.1 et dans la figure II.2.

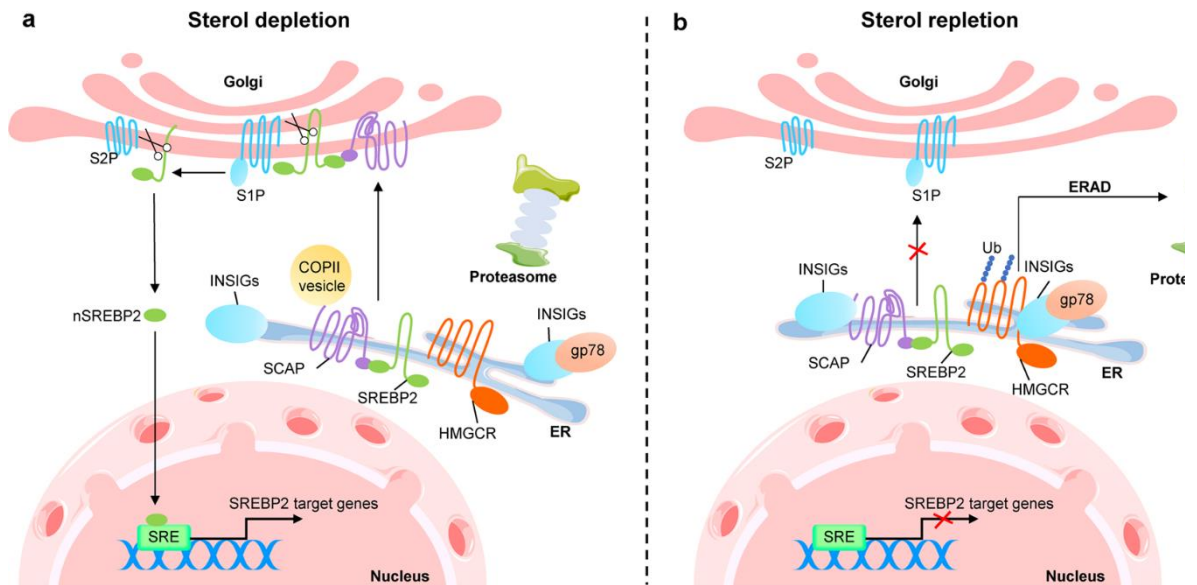


Figure II.1. La voie SREBP2 dans la régulation de la biosynthèse du cholestérol

([Duan et al., 2022](#)).

Le processus de biosynthèse du cholestérol est strictement régulé par une rétroaction négative, dont la voie de la protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols (SREBP) et la voie de dégradation de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR) sont les deux principaux mécanismes de régulation par rétroaction négative. a La SREBP2 forme un complexe avec la protéine activatrice du clivage de la SREBP (SCAP) au niveau du réticulum endoplasmique (ER). Lorsque les cellules subissent une déplétion en stérols, la SCAP se lie aux vésicules complexe protéique II (COPII), ce qui permet au complexe SCAP-SREBP de se déplacer du ER vers le Golgi pour y être clivé. SREBP2 est séquentiellement clivé par sphingosine-1-phosphate (S1P) et sphingosine-2-phosphate (S2P) dans le Golgi, et l'extrémité N-terminale de SREBP2 est ensuite transportée vers le noyau, où l'extrémité N-terminale de SREBP2 reconnaît et se lie à la séquence élément régulateur des stérols (SRE) sur le promoteur du gène cible pour activer la transcription du gène cible. En outre, la HMGCR ne peut pas se lier aux gènes induit par l'insuline (INSIG) et à la glycoprotéine-78 (gp78) (ubiquitine ligase) pendant la déplétion en cholestérol, ce qui stabilise la HMGCR pour activer la biosynthèse du cholestérol. b Lorsque la cellule est riche en stérols, cela déclenche l'interaction de la SCAP avec les INSIG, ce qui bloque la liaison de la SCAP à la COPII et maintient le complexe SCAP-SREBP2 dans le ER. Dans le même temps, la HMGCR se lie également aux INSIG et à la gp78, qui catalyse l'ubiquitination de la HMGCR. La HMGCR ubiquitinée est finalement dégradée dans le protéasome via la dégradation liée au ER (ERAD). Ub ubiquitine ([Duan et al., 2022](#)).

Tableau II.1. Application des interventions cliniques d'abaissement du cholestérol sur les ASCVD ([Duan et al., 2022](#)).

Intervention clinique	Cible	Efficacité clinique	Effets indésirables
Statines	HMGCR	↓ C-LDL, ↑ HDL-C	Myopathie
Ézétimibe	NPC1L1	↓ C-LDL, ↑ HDL-C, ↓TG	Aucun
Inhibiteurs de PCSK9	PCSK9	↓ C-LDL, ↑ HDL-C, ↓Lp(a)	Réactions au site d'injection
Acide bempédoïque	ACLY	↓ C-LDL, ↑ HDL-C	Hyperuricémie
Séquestrants des acides biliaires	Acides biliaires	↓C-LDL, ↑ HDL-C	Effets indésirables gastro-intestinaux
Lomitapide	PMT	↓ C-LDL, ↓ Lp(a), ↓TG	Effets indésirables gastro-intestinaux
Évinacumab	ANGPTL3	↓ C-LDL, ↓ TG	Réactions au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, maux de tête, infection des voies urinaires et douleurs des membres
Fibrates	PPAR α	↓ C-LDL, ↑ HDL-C, ↓TG	Effets indésirables gastro-intestinaux
Aphérèse des lipoprotéines	Lipoprotéine plasmatique	↓C-LDL, ↓ Lp(a), ↓TG	Aucun

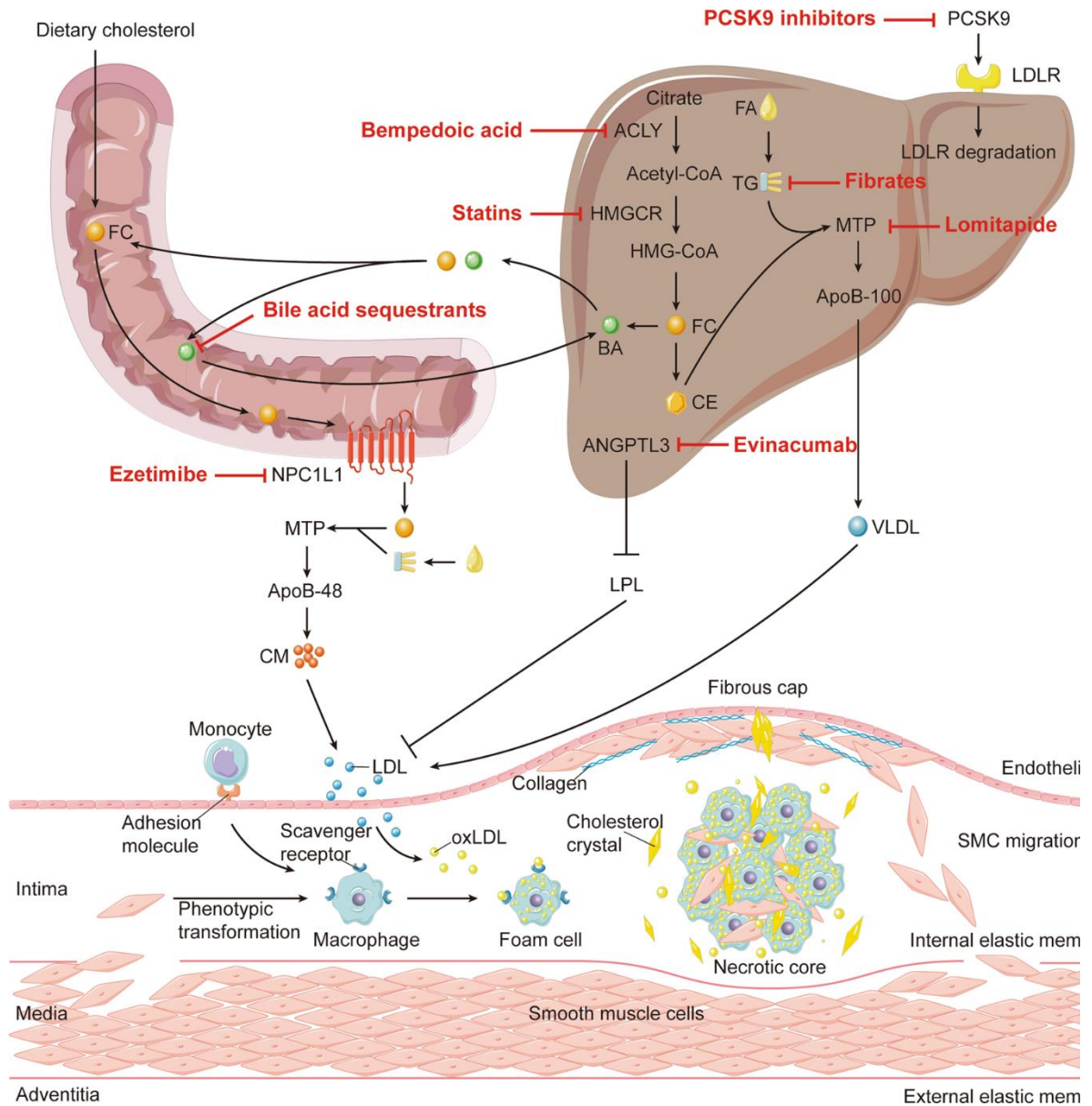


Figure II.2. Inhibition de l'athérosclérose par des interventions visant à réduire le cholestérol

([Duan et al., 2022](#)).

L'acide bempédoïque et les statines réduisent la production d'acétyl-CoA et d'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) en inhibant respectivement l'ATP citrate lyase (ACLY) et l'HMGCR, diminuant ainsi la synthèse du cholestérol. L'ézétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol en inhibant NPC1L1. Les inhibiteurs de la PCSK9 réduisent la dégradation du LDLR en inhibant l'expression/fonction de la PCSK9. Les séquestrants des acides biliaires se lient à la bile acid (BA) dans l'intestin grêle, empêchant ainsi la BA d'être réabsorbée dans le foie. Le lomitapide réduit l'assemblage des lipoprotéines contenant de

l'apolipoprotéine B (ApoB) dans l'intestin et le foie. L'évinacumab rétablit l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) en inhibant la protéine 3 analogue à l'angiopoïétine (ANGPTL3). Les fibrates réduisent les taux de triglycéride (TG). Toutes les interventions susmentionnées peuvent réduire les taux de LDL-C plasmatiques, qui sont à la base du développement de l'athérosclérose. La paroi artérielle se compose de trois couches : l'adventice, la média et l'intima. La couche la plus externe, l'adventice, est principalement composée de tissus conjonctifs. La couche intermédiaire, la média, est constituée de cellules musculaires lisses. La couche la plus interne, l'intima, est délimitée par des cellules endothéliales (ECs) à l'intérieur de la lumière et par la membrane élastique interne à l'extérieur. Les plaques d'athérome se forment dans l'intima. Au stade précoce de l'athérosclérose, les particules de LDL pénètrent dans l'intima par la couche des EC et subissent une oxydation et d'autres modifications pour former des LDL modifiées par l'oxydation (oxLDL), ce qui les rend pro-inflammatoires et immunogènes. Les EC sécrètent des molécules d'adhésion et des chimiokines après leur activation, et les monocytes circulant dans le sang se lient aux molécules d'adhésion et pénètrent dans l'intima sous l'effet des chimiokines. Après avoir pénétré dans l'intima, les monocytes infiltrés se différencient ensuite en macrophages et expriment des récepteurs scavenger pour lier et internaliser les oxLDL afin de former des cellules spumeuses. Un sous-ensemble de cellules musculaires lisses du média peut également se différencier en un phénotype semblable à celui des macrophages, qui à leur tour phagocytent les oxLDL pour former des cellules spumeuses. Au fur et à mesure que la lésion progresse, les cellules spumeuses et les carboxyméthyllysine (CML) mortes s'agrègent aux lipoprotéines libres et aux cristaux de cholestérol dans l'intima pour former un noyau nécrotique. Les CML migrent vers l'endothélium et forment une chape fibreuse au cours de l'évolution de la plaque d'athérome. Au fur et à mesure que les cristaux de cholestérol se développent, ils finissent par pénétrer dans l'intima, provoquant l'instabilité de la plaque et une nouvelle rupture de celle-ci. Acétyl CoA acétyl coenzyme A, ACLY ATP citrate lyase, ANGPTL3 angiopoietin-like protein 3, BA acide biliaire, CE ester de cholestérol, CM chylomicron, EC cellule endothéliale, FA acide gras, FC cholestérol libre, HMGCR 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase, HMG-CoA 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A, LDL lipoprotéine de basse densité, LDLR récepteur LDL, LPL lipoprotéine lipase, MTP protéine microsomale de transfert des triglycérides, NPC1L1 Niemann-Pick C1 like 1, oxLDL lipoprotéine de basse densité modifiée par oxydation, PCSK9 proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9, SMC cellule musculaire lisse, TG triglycéride, VLDL lipoprotéine de très basse densité ([Duan et al., 2022](#)).

II.2.1. Les statines

La preuve la plus solide de la causalité est qu'une réduction ou une élimination du facteur supposé causal est capable de réduire l'incidence de la maladie en question. Les essais sur les statines ont permis d'obtenir des avantages modestes, mais statistiquement significatifs, en ce qui concerne les événements coronariens ([Uffe Ravnskov et al., 2018](#)). Cependant, les avantages du traitement par statines sont-ils dus à la réduction du taux de LDL ?

Les statines sont des inhibiteurs compétitifs de l'HMGCR, qui peuvent réduire efficacement le taux de cholestérol plasmatique, en particulier le taux de LDL-C. Les statines représentent le traitement de base des maladies cardiovasculaires ([Collins et al., 2016](#); [Giugliano et al., 2017](#); [Ray et al., 2016](#); [Yu & Liao, 2022](#)).

Le cholestérol est essentiel pour l'énergie, l'immunité, le métabolisme des graisses, la leptine, l'activité des hormones thyroïdiennes, la synthèse liée au foie, l'intolérance au stress, la fonction surrénale, la synthèse des hormones sexuelles et la fonction cérébrale. Lorsque l'on prescrit des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, il faut être conscient du fait que l'organisme a augmenté son cholestérol en tant que mécanisme compensatoire et investiguer en conséquence ([Sultan & Hynes, 2013](#)).

L'industrie des statines, avec toutes ses retombées, représente une industrie de 20 milliards d'euros par an. Nous assistons à la révélation de la plus grande tragédie médicale de tous les temps. Il est sans précédent que l'industrie des soins de santé ait induit par inadvertance une carence en nutriments potentiellement mortelle chez des millions de personnes par ailleurs en bonne santé. Ce qui est encore plus désolant, c'est que non seulement les effets secondaires négatifs des statines n'ont pas été signalés, mais que l'on a même activement découragé la publication d'études négatives sur les statines ([Sultan & Hynes, 2013](#)).

II.2.1.1. Pas d'exposition-réponse dans les essais sur les statines

Si un taux élevé de LDL-C était la cause principale des maladies cardiovasculaires, le bénéfice du traitement par statines devrait être d'autant plus grand que le taux de LDL-C est bas ; par exemple, il devrait y avoir une relation exposition-réponse systématique. Les auteurs des trois revues ([Collins et al., 2016](#); [FERENCE et al., 2017](#); [Silverman et al., 2016](#)) affirment que les essais sur les statines ont démontré une telle relation dose-réponse. Pour preuve, ils ont comparé les résultats de divers essais avec le degré de réduction du LDL-C, et il est impossible de savoir si l'effet plus important d'un essai utilisant une dose de statine plus élevée est dû à son effet hypocholestérolémiant ou à des effets pléiotropes. La véritable exposition-réponse est basée sur une comparaison entre le degré d'abaissement du taux de cholestérol chez chaque patient dans un

seul essai et la réduction absolue de leur risque. La véritable exposition-réponse n'a été calculée que dans trois essais cliniques de statines, et elle était absente dans les trois cas ([Ference et al., 2017](#); [Sacks et al., 1998](#); [Schwartz et al., 2001](#)). Même une exposition-réponse correctement calculée ne prouve pas la causalité, car un facteur de risque innocent, par exemple le LDL-C, peut changer dans la même direction que la cause réelle, mais l'absence d'exposition-réponse est un argument fort contre la causalité.

En outre, dans leur calcul, Silverman et al. (2016) ont comparé le nombre d'événements vasculaires majeurs (MVE) à la réduction du risque relatif (RRR). La valeur de la MVE en tant que mesure du bénéfice est douteuse car elle est définie de manière très différente selon les essais ([Cordoba et al., 2010](#)). L'utilisation du RRR comme mesure du bénéfice est également très trompeuse ([Diamond & Ravnskov, 2015](#)), car elle gonfle l'apparence du taux de réduction des événements. Par exemple, dans un essai où 2 participants sur 100 meurent dans le groupe de contrôle et seulement 1 sur 100 dans le groupe de traitement, la réduction du risque absolu (ARR) ne représente qu'un bénéfice de 1 %. Toutefois, si l'on rapporte le RRR, on peut parler d'un bénéfice de 50 %, car un est égal à 50 % de deux.

Une meilleure façon de mesurer le bénéfice thérapeutique du traitement par statine serait de comparer l'ARR par an de la mortalité due aux CVD, de la mortalité due aux maladies coronariennes et de la mortalité totale de chaque essai avec le degré d'abaissement du LDL-C, comme nous l'avons fait dans les figures II.3 et II.4. Ces données proviennent des 26 essais de statines inclus dans la méta-analyse de Silverman et al. (2016) ([Amarenco et al., 2006](#); [Armitage et al., 2010](#); [Athyros et al., 2002](#); [Cannon et al., 2004](#); [Colhoun et al., 2004](#); [de Lemos et al., 2004](#); [Downs et al., 1998](#); ["The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts," 1997](#); [Knopp et al., 2006](#); [Koren & Hunninghake, 2004](#); [LaRosa et al., 2005](#); ["Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial \(ALLHAT-LLT\)," 2002](#); ["MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial," 2002](#); [Nakamura et al., 2006](#); [Pedersen et al., 2005](#); ["Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels," 1998](#); ["Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study \(4S\)," 1994](#); ["Results of the low-dose \(20 mg\) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators \(Gruppo Italiano per lo](#)

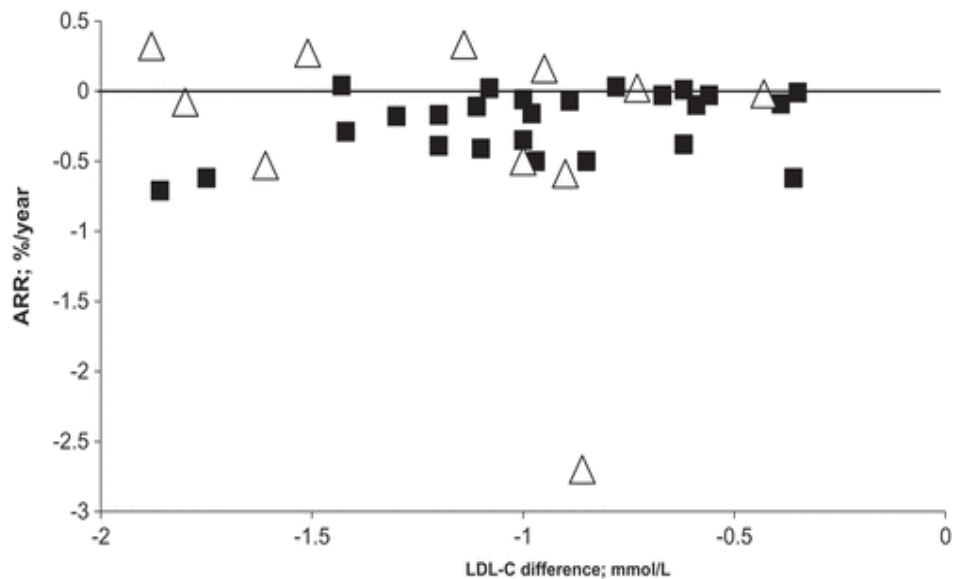


Figure II.4. Association entre le degré de réduction du LDL-C et la réduction du risque absolu de mortalité totale (%/an) dans 26 essais de statines ([U. Ravnskov et al., 2018](#)).

Où la mortalité totale a été enregistrée et qui ont été inclus dans l'étude de Silverman et al. (2016) et dans 11 essais ignorés. L'ARR est faiblement associée au degré de réduction du LDL-C dans les essais inclus ($y = 0,28x + 0,06$) mais inversement associée dans les essais exclus ($y = -0,49x - 0,81$). Symboles : voir la figure II.3.

Selon Ference et al. (2017), la preuve clinique la plus convaincante de la causalité est fournie par "la présence de plus de 30 essais randomisés d'abaissement du cholestérol qui démontrent de manière cohérente que la réduction du LDL-C réduit le risque d'événements cardiovasculaires proportionnellement à la réduction absolue du LDL-C". Comme indiqué précédemment, il ne s'agit pas d'une véritable exposition-réponse.

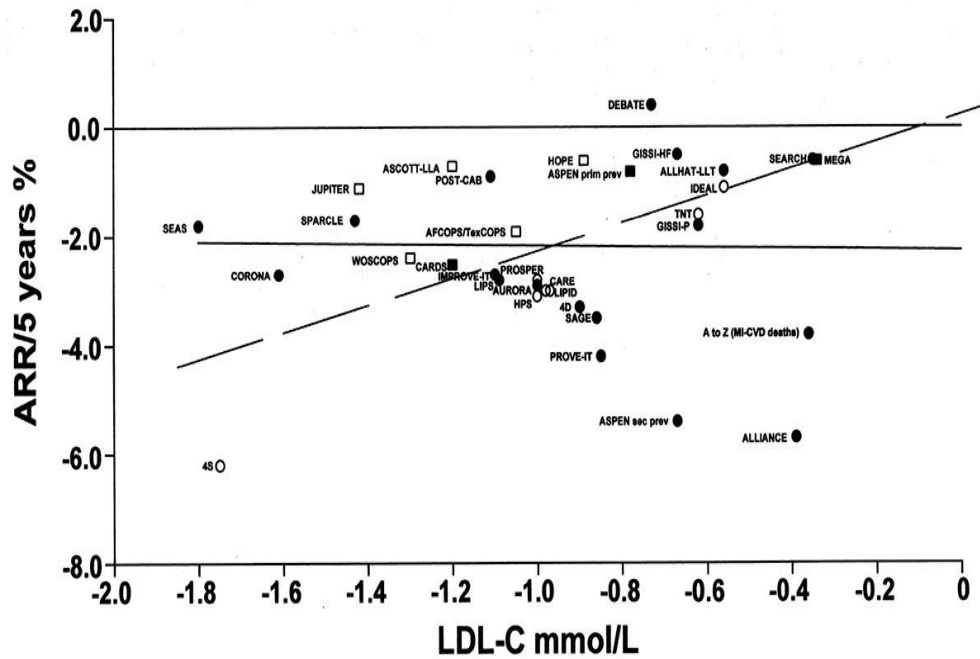


Figure II.5. Association entre la réduction absolue du risque à 5 ans (ARR) et le degré de réduction du LDL-C dans 12 essais

(U. Ravnskov et al., 2018).

Symboles blancs : essais inclus dans l'analyse de Ference *et al.* ; symboles noirs : essais exclus ou ignorés ; carrés : essais de prévention primaire ; symboles ronds : essais de prévention secondaire ; ligne pointillée : ligne de régression pour les essais inclus ; ligne complète : ligne de régression pour tous les essais.

Le 12 essais inclus dans le tableau 4A de l'article de Ference *et al.* ($R = 2,59$) et dans 21 essais qu'ils ont ignorés ou exclus ($r = -0,1$).

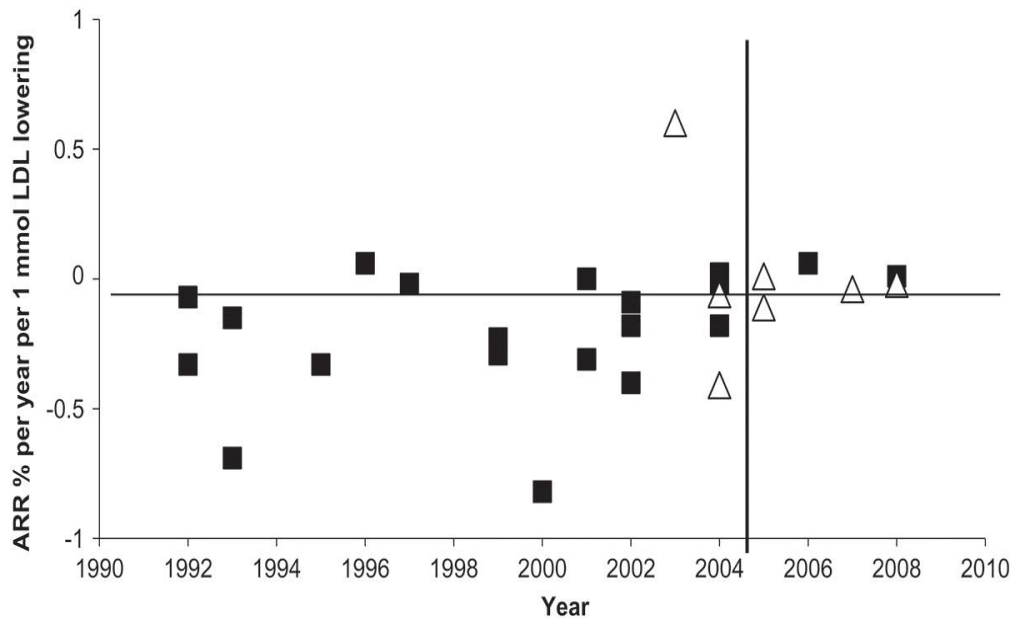


Figure II.6. Association entre la réduction du risque absolu de mortalité par maladie coronarienne dans 21 essais de statines inclus dans l'étude de Silverman *et al.* (2016) et dans 7 essais ignorés, et l'année de publication des protocoles d'essai ([U. Ravnskov et al., 2018](#)).

La ligne verticale indique l'année où la nouvelle réglementation des essais a été introduite. Symboles : voir la figure II.3.

II.2.1.2. Le bénéfice du traitement par statines est exagéré

Collins et al. (2016) ont également utilisé le RRR pour quantifier le bénéfice d'un traitement par statine. Ils affirment qu'une réduction du LDL-C de 2 mmol/L entraîne un RRR de MVE d'environ 45 %/an, et se réfèrent ici à la méta-analyse réalisée par les Cholesterol Treatment Trialists ([Trialists, 2015](#)). Mais d'après les figures II.5 et II.6 de cet article, l'ARR de la MVE n'était que de 0,8 % (1 % pour les hommes et 0,2 % pour les femmes), et l'ARR de la mortalité totale était de 0,4 % (pour les deux sexes).

Selon la méta-analyse de Silverman et al. (2016), la réduction du LDL-C diminue le risque de MVE dans les essais de prévention primaire et secondaire de 0,35 et 1,0 %/an/mmol/l de réduction du LDL-C, respectivement. Cependant, comme nous l'avons mentionné, ils ont exclu au moins 11 essais de statines infructueux dans lesquels des cas de MVE ont été signalés. L'une des raisons de l'exclusion d'un sous-ensemble d'essais peut être qu'ils ont considéré les essais comportant moins de 50 événements comme non fiables, mais dans tous les essais exclus, le nombre d'événements était plus élevé.

En outre, ni Collins et al. (2016) ni Silverman et al. (2016) n'ont mentionné que dans quatre essais de statines, où un abaissement de haut degré du LDL-C a été comparé à un abaissement de bas degré, aucune différence significative n'a été obtenue en ce qui concerne le nombre de MVE, bien que le LDL-C ait été abaissé de 0,4 à 1 mmol/L de plus dans les groupes à forte dose ([Cannon et al., 2004](#); [Dujovne et al., 1991](#); [Koren & Hunninghake, 2004](#); [LaRosa et al., 2005](#)).

En plus de cela, le résultat le plus important - une augmentation de l'espérance de vie - n'a jamais été mentionné dans aucun essai d'abaissement du cholestérol, mais comme l'ont calculé récemment Kristensen *et al*, le traitement par statine ne prolonge pas l'espérance de vie de plus de quelques jours en moyenne ([Kristensen et al., 2015](#)).

II.2.1.3. Le bénéfice du traitement par statines a été remis en question

Depuis quelques années, de nombreux chercheurs remettent en question les résultats des essais sur les statines parce qu'ils n'ont pas eu accès aux données primaires. En 2004-2005, les autorités sanitaires d'Europe et des États-Unis ont introduit de nouvelles réglementations sur les essais cliniques, qui spécifiaient que toutes les données des essais devaient être rendues publiques. Depuis 2005, les allégations de bénéfices des essais de statines ont pratiquement disparu ([De Lorgeril & Rabaeus, 2015](#)), voir la figure. II.5.

Il semble que nous soyons tombés dans le piège du marketing et que nous ayons ignoré les effets secondaires gênants des inhibiteurs de l'HMGCoA réductase ([Sultan & Hynes, 2012](#)). Le seul avantage des statines qui a été démontré concerne les hommes d'âge moyen souffrant d'une maladie coronarienne. Toutefois, les statines ne se sont pas révélées être la meilleure forme de prévention primaire. L'aspirine, en tant que forme de prévention primaire, diminue le risque d'événements cardiovasculaires totaux et d'infarctus du myocarde non mortel par rapport à tout autre facteur ([Bartolucci et al., 2011](#)). En réalité, on a constaté qu'un taux de cholestérol élevé protégeait les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, tandis que les patients hypocholestérolémiques présentaient une incidence plus élevée d'hémorragies intracérébrales, de dépression et de cancer ([Sultan & Hynes, 2012](#)).

II.2.1.4. Effets indésirables du traitement par statines

Selon Collins et al. (2016), les effets indésirables du traitement par statines sont extrêmement rares, et l'incidence des effets indésirables des statines ne peut être obtenue qu'à partir de RCTs. Cependant, de nombreux effets indésirables liés aux médicaments dans d'autres domaines thérapeutiques ne sont apparus qu'à partir d'études d'observation et de la surveillance post-commercialisation. En outre, la plupart des essais sur les statines ont comporté une période de rodage, au cours de laquelle les participants ont reçu le médicament pendant quelques semaines,

après quoi ceux qui ont souffert d'effets indésirables ou qui n'ont pas voulu poursuivre le traitement ont été exclus. Les résultats de deux essais sans période de rodage ([Kjekshus et al., 2007](#); [Koren & Hunninghake, 2004](#)) et où une dose élevée de statine a été comparée à une dose faible ont démontré qu'il s'agit d'un moyen efficace de minimiser le nombre d'effets secondaires rapportés ; dans SAGE ([Kjekshus et al., 2007](#)), des effets secondaires graves ont été enregistrés dans plus de 20 % des deux groupes, et dans IDEAL ([Koren & Hunninghake, 2004](#)), ce nombre était de près de 50 %.

Selon Collins et al. (2016), la myopathie ne concerne que 0,01% des personnes traitées par an, mais dans la plupart des essais sur les statines, la myopathie n'est enregistrée que si la créatine kinase est plus de 10 fois supérieure à la normale. Cependant, dans une étude de Phillips *et al.* (2002), des examens microscopiques de biopsies musculaires de patients traités par statines, présentant des symptômes musculaires et des taux de créatine kinase normaux, ont montré des signes de myopathie. Lorsque les patients ont arrêté le traitement, leurs symptômes ont disparu et des biopsies répétées ont montré une résolution des changements pathologiques.

Rejeter la fréquence des problèmes musculaires en arguant que les symptômes musculaires sont des effets nocebo n'est pas non plus valable. Dans une étude portant sur 22 athlètes professionnels traités aux statines ([Sinzinger & O'Grady, 2004](#)), les auteurs ont rapporté que 17 (77%) des athlètes ont interrompu leur traitement en raison de symptômes musculaires, qui ont disparu quelques jours ou semaines après l'arrêt du médicament. L'explication des effets musculaires indésirables induits par les statines est probablement que le traitement par statines bloque non seulement la production de cholestérol, mais aussi la production de plusieurs autres molécules importantes, par exemple la coenzyme Q10, qui est indispensable à la production d'énergie. Comme la majeure partie de l'énergie est produite dans les cellules musculaires, y compris celles du cœur, l'utilisation intensive des statines peut expliquer les épidémies d'insuffisance cardiaque observées dans de nombreux pays ([Okuyama et al., 2015](#)).

L'étude du système de santé américain Veterans affair portant sur 15 millions de vétérans dans 10 hôpitaux du sud des États-Unis a conclu que les statines affectent le taux de glucose à jeun et postprandial en induisant un état d'hyperglycémie chez les patients diabétiques et non diabétiques ([Sukhija et al., 2009](#)). Cette relation entre l'utilisation de statines et l'augmentation du taux de glucose est indépendante de l'âge et de l'utilisation d'aspirine, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En outre, une sous-analyse de l'étude JUPITER a montré que le traitement par statines peut induire un diabète de type 2 complet chez les femmes ("[Rosuvastatin for cardiovascular prevention: too many uncertainties,](#)" 2009).

Ceci a été étonnamment démontré dans l'étude secondaire PROVE-IT TIMI 22, dans laquelle il y avait un risque accru significatif de développer une HbA1c > 6% à la fois chez les diabétiques et les non diabétiques ([Ahmed et al., 2006](#)). En outre, Huptas *et al.* ont démontré que le traitement par statines peut induire un état de résistance à l'insuline ([Huptas et al., 2006](#)).

L'étude la plus récente de la Womens Initiative a porté sur 153 840 femmes ménopausées sans diabète sucré ([Culver et al., 2012](#)). Il y a eu 10 242 cas incidents de diabète sucré autodéclaré sur 1 004 466 années-personnes de suivi. L'utilisation de statines au départ a été associée à un risque accru de diabète sucré et cette association s'est maintenue après ajustement des autres facteurs de confusion potentiels et a été observée pour tous les types de médicaments à base de statines. Les auteurs ont conclu que le risque accru de diabète sucré chez les femmes ménopausées est un effet de classe de médicaments des statines ([Sultan & Hynes, 2013](#)).

Les statines manipulent le métabolisme du glucose en raison de leurs effets inhibiteurs sur les adipocytes. Elles induisent une résistance à l'insuline par le biais d'une réduction de l'absorption de glucose stimulée par l'insuline, avec un impact important sur le contrôle de la glycémie chez les patients non obèses. La pertinence de l'utilisation des statines et les résultats clairs sont déterminés par les conditions métaboliques du patient et par la question de savoir si les statines peuvent modifier ou altérer la résistance à l'insuline et, en fin de compte, le diabète sucré de type 2 ([Sultan & Hynes, 2013](#)).

Selon Collins *et al.* (2016), le traitement par statines protège contre le cancer. Cependant, dans trois essais, le cancer est apparu significativement plus souvent dans les groupes traités ([Ravnskov et al., 2012](#)), et il existe de nombreuses preuves qu'un faible taux de cholestérol prédispose au cancer. Par exemple, plusieurs expériences menées sur des rongeurs avec des médicaments hypolipémiants ont produit des cancers ([Newman & Hulley, 1996](#)), et dans neuf études de cohortes humaines, les taux de cancer étaient inversement associés aux taux de cholestérol mesurés chez des personnes en bonne santé de 10 à plus de 30 ans auparavant ([Ravnskov et al., 2012](#)). Par conséquent, les études cas-témoins dans lesquelles l'incidence du cancer chez les patients traités par statines était inférieure à celle des témoins ne sont pas valables, car de nombreuses personnes non traitées ont un faible taux de cholestérol, et celles qui prennent des statines ont vécu la majeure partie de leur vie avec un taux de cholestérol élevé qui peut les avoir protégées contre le cancer.

En outre, des études cas-témoins et transversales ont montré que l'utilisation de statines est observée significativement plus souvent chez les patients souffrant de cataracte ([Hippisley-Cox & Coupland, 2010](#)), de perte auditive ([Chung et al., 2015](#)), d'idées suicidaires ([Davison & Kaplan, 2014](#)), de neuropathie périphérique ([Gaist et al., 2002](#)), de dépression ([Kang et al., 2015](#)), de la maladie de Parkinson ([X. Huang et al., 2015](#)), de cystite interstitielle ([C. Y. Huang et al., 2015](#)),

de zona ([Antoniou et al., 2014](#)), d'impuissance ([Solomon et al., 2006](#)) et de troubles cognitifs ([Evans & Golomb, 2009](#); [Muldoon et al., 2000](#); [Muldoon et al., 2004](#); [Padala et al., 2012](#)). Dans certaines de ces études, les effets secondaires disparaissaient avec l'arrêt des statines et s'aggravaient avec la reprise du traitement ([Evans & Golomb, 2009](#); [Sinzinger & O'Grady, 2004](#); [Solomon et al., 2006](#)). Le cholestérol étant une substance vitale pour le renouvellement de toutes les cellules, et les statines bloquant également la production d'autres molécules nécessaires au fonctionnement normal des cellules ([Okuyama et al., 2015](#)), il n'est pas surprenant que le traitement par statines puisse entraîner des effets secondaires dans de nombreux organes différents.

II.2.2. Fibrates

Les fibrates sont des agonisants récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR α) qui peuvent augmenter les taux de cholestérol à lipoprotéine de haute densité (HDL-C) et diminuer les taux de TG dans le plasma en régulant les molécules liées au métabolisme des lipides ([Hua et al., 2018](#)). Les effets cliniques de la classe des fibrates sur les lipides sanguins sont différents, mais on estime qu'ils réduisent les taux de TG de 50 % et les taux de LDL-C de ≤ 20 %, et qu'ils augmentent les taux de HDL-C de ≤ 20 %. Ces effets sont étroitement liés aux taux de lipides de base ([Chapman et al., 2010](#)). Une méta-analyse a montré que les patients traités par des fibrates et présentant un taux élevé de TG et un faible taux de HDL-C présentaient une diminution des événements cardiovasculaires majeurs sans réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale ([Bruckert et al., 2011](#); [Lee et al., 2011](#)). Récemment, un nouveau fibrate, le pemafibrate, a été signalé comme réduisant de manière significative les lipoprotéines riches en TG, telles que les chylomicrons et les VLDL ([Fruchart, 2017](#)). En outre, les fibrates sont bien tolérés avec des effets indésirables communs de myopathie, d'enzymes hépatiques élevées et de cholélithiase ([Davidson et al., 2007](#)). Dans l'ensemble, les avantages des fibrates pour les CVD doivent être confirmés davantage.

II.2.2.1. Effets indésirables du traitement par fibrates

L'effet indésirable le plus grave des fibrates est la toxicité musculaire ([Davidson et al., 2007](#); [Franc et al., 2003](#); [Gaist et al., 2001](#); [Graham et al., 2004](#); [Hodel, 2002](#); [Vita et al., 1993](#)) et la rhabdomyolyse qui s'ensuit ([Clouâtre et al., 1999](#); [Kanterewicz et al., 1992](#); [Kursat et al., 2005](#); [Layne et al., 2004](#); [Zhou et al., 2020](#)). Une étude épidémiologique a estimé que l'incidence de la myopathie associée à tous les médicaments hypolipémiants est de 2,3/10 000 années-personnes de traitement, la monothérapie par fibrate conférant un risque multiplié par 5,5 par rapport à l'utilisation de statines ([Gaist et al., 2001](#)). Le gemfibrozil a été associé aux taux d'incidence les plus élevés de myopathie et de rhabdomyolyse ([Alsheikh-Ali et al., 2004](#)), en particulier lorsqu'il est prescrit en association avec des statines ([Alexandridis et al., 2000](#); [Jones & Davidson, 2005](#);

[Wierzbicki et al., 2003](#)). En outre, des analyses récentes de la base de données du système de notification des événements indésirables de la Administration des aliments et des médicaments (FDA) ont estimé que le taux de myopathie pour l'association du gemfibrozil avec une statine était 33 fois supérieur à celui de l'association du fénofibrate avec une statine ([Davidson et al., 2007](#)). Plusieurs mécanismes sous-jacents possibles de la myopathie induite par les myopathie induite par les fibrates ont été suggérés. Les fibrates peuvent renforcer des myopathies mitochondriales préexistantes, accélérer les changements physiologiques dans les muscles squelettiques ou avoir une action toxique directe sur les fibres musculaires chez les patients prédisposés à la myopathie ([Davidson et al., 2007](#)).

Les effets indésirables les plus fréquents des fibrates sont liés au système gastro-intestinal, l'indigestion, la diarrhée, la dyspepsie et les douleurs abdominales étant les plus fréquemment mentionnées ([Birjmohun et al., 2005](#); [Blane, 1987](#); [Frick et al., 1987](#); [Frick et al., 1997](#); [Group, 1975](#); [Oliver et al., 1978](#); [Rabasa-Lhoret et al., 2001](#); [Rubins et al., 1999](#); [Sgro & Escousse, 1991](#); [Turpin & Bruckert, 1996](#); [Yeshurun et al., 1992](#)). Des cas d'œsophagite, de gastrite liée à l'helicobacter pylori, d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie gastro-intestinale et de constipation ont également été signalés ([Frick et al., 1997](#); [Monk & Todd, 1987](#); [Oliver et al., 1978](#); [Rabasa-Lhoret et al., 2001](#)). Dans l'étude VA-HIT (essai d'intervention sur le cholestérol à lipoprotéines de haute densité) ([Rubins et al., 1999](#)), davantage de patients du groupe traité ont subi une intervention chirurgicale abdominale (5,4 % contre 4,3 % par rapport au groupe placebo), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,19$). En revanche, dans l'étude cardiaque d'Helsinki (HHS) ([Frick et al., 1987](#)), il y avait une différence statistiquement significative entre le groupe sous traitement actif et le groupe sous placebo lorsque toutes les opérations gastro-intestinales étaient prises en compte (18 contre 12, respectivement, $p < 0,02$). Ces études n'ont pas fourni de données spécifiques sur les indications des opérations abdominales.

Plusieurs RCTs à grande échelle et des rapports de cas ont rapporté que la pancréatite aiguë était un effet secondaire des fibrates ([Gang et al., 1999](#); [Keech et al., 2005](#); [Oliver et al., 1978](#); [Rubins et al., 1999](#); [Sgro & Escousse, 1991](#)). Dans le RCT le plus récent mené avec le fénofibrate, l'intervention au fénofibrate et réduction des événements dans le diabète (FIELD) ([Keech et al., 2005](#)), les patients traités par le fénofibrate présentaient un risque accru de pancréatite aiguë par rapport au placebo (0,8 % contre 0,5 %, $p = 0,031$). Ces chiffres ont toutefois été jugés trop faibles par les investigateurs pour en tirer des conclusions définitives. La pancréatite peut refléter le potentiel lithogène de ces médicaments, bien que l'hypertriglycémie, fréquemment observée chez les patients traités par fibrate, ne puisse être exclue comme cause de pancréatite aiguë.

La neuropathie périphérique a été signalée comme un effet indésirable des dérivés de l'acide fibrique. Une neuropathie motrice périphérique a été observée avec le clofibrate ([Yung & Goulden, 2005](#)). Le gemfibrozil a été impliqué dans 6 cas de paresthésie ([Committee, 1993](#)), le bézafibrate a été signalé comme responsable d'une neuropathie axonale sensorielle périphérique ([Ellis et al., 1994](#)), tandis qu'une neuropathie axonale sensorimotrice a été attribuée au fénofibrate ([Corcia et al., 1999](#)). Les symptômes et les anomalies électromyographiques ont disparu dans la plupart des cas après l'arrêt du médicament responsable.

Plusieurs effets indésirables cutanés liés au traitement par les fibrates ont été décrits. Il s'agit notamment de la radiodermite chronique ([Gironet et al., 1998](#)), de la phototoxicité ([Jeanmougin et al., 1993](#); [Leenutaphong & Manuskiatti, 1996](#); [Leroy, 1990](#)), de la photodermite lichénoïde ([Gardeazabal et al., 1993](#)), de l'érythème polymorphe ([Murata et al., 1988](#)) et des éruptions cutanées ([Arif & Vahrman, 1975](#); [Heid et al., 1977](#)). Syndrome de Stevens-Johnson, ([Sawamura & Umeki, 2000](#)) dermatose purpurique pigmentée, ([Yung & Goulden, 2005](#)) dermatite vésiculaire ou papuleuse, alopecie, prurit, éruption cutanée et lésions urticariennes ([Birjmohun et al., 2005](#); [Blane, 1987](#); [Gardeazabal et al., 1993](#); [Monk & Todd, 1987](#); [Oliver et al., 1978](#); [Rabasa-Lhoret et al., 2001](#); [Sgro & Escousse, 1991](#); [Turpin & Bruckert, 1996](#)). L'incidence des réactions cutanées varie d'une étude à l'autre, de 2 % ([Blane, 1987](#)) à 22,8 % ([Sgro & Escousse, 1991](#)). Dans une méta-analyse de 53 RCTs, le RR pour les réactions cutanées était de 1,03 (IC 95 % 0,8-1,33, p = 0,81) ([Birjmohun et al., 2005](#)). Les réactions allergiques ou idiosyncrasiques peuvent représenter le mécanisme sous-jacent de ces effets secondaires.

II.2.3. Evolocumab

Un nouveau médicament hypocholestérolémiant a récemment été mis sur le marché. Il s'agit d'un anticorps qui inhibe la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK-9), qui réduit le LDL-C d'environ 60 %. Dans l'étude FOURIER, la plus importante et la plus longue étude sur les inhibiteurs de la PCSK-9, l'evolocumab a été comparé à un placebo chez plus de 27 000 patients atteints de maladies cardiovasculaires et traités par statine ([Sabatine et al., 2017](#)). L'essai a été interrompu après 2,2 ans car le nombre de MVE a été réduit de manière statistiquement significative (9,8 % contre 11,3 %). Cependant, la mortalité par CVD et la mortalité totale avaient augmenté, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. Il convient donc de se demander pourquoi l'essai, dont le promoteur (Amgen) était responsable de la collecte des données, a été interrompu après seulement 2,2 ans. En outre, cet essai prouve une fois de plus qu'il n'y a pas de relation exposition-réponse entre le LDL-C et la mortalité totale ou par CVD ([Uffe Ravnskov et al., 2018](#)).

II.2.3.1. Effets indésirables du traitement par l'evolocumab

L'innocuité de l'evolocumab a été évaluée dans le cadre de 8 essais contrôlés par placebo qui ont porté sur 2 651 patients atteints d'hyperlipidémie primaire ou d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui ont reçu le traitement pendant une durée médiane de 12 semaines ([Amgen, 2015](#)).

Dans l'essai de 52 semaines, les effets indésirables survenus chez au moins 3 % des patients recevant l'evolocumab, et plus souvent que chez les patients recevant le placebo, étaient les suivants : rhinopharyngite (10,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (9,3 %), grippe (7,5 %), douleurs dorsales (6,2 %), réaction au point d'injection (5,7 %), toux (4,5 %), infection des voies urinaires (4,5 %), sinusite (4,2 %), céphalées (4,0 %), myalgie (4,0 %), vertiges (3,7 %), douleurs musculo-squelettiques (3,3 %), hypertension (3,2 %), diarrhée (3,0 %) et gastro-entérite (3,0 %) ([Amgen, 2015](#)).

Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2,2 % des patients ayant reçu l'evolocumab et 1 % des patients ayant reçu le placebo. L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement par evolocumab était la myalgie (0,3 %) ([Amgen, 2015](#)). Dans 7 études groupées de 12 semaines, les effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des patients recevant l'evolocumab, et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo, comprenaient une rhinopharyngite (4,0 %), des douleurs dorsales (2,3 %) et une infection des voies respiratoires supérieures (2,1 %). Dans l'étude de 12 semaines menée auprès de 49 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, les effets indésirables signalés chez au moins 2 (6,1 %) patients recevant l'evolocumab et plus fréquemment que chez les patients recevant le placebo comprenaient l'infection des voies respiratoires supérieures (9,1 %), la grippe (9,1 %), la gastro-entérite (6,1 %) et la rhinopharyngite (6,1 %). Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, l'evolocumab présente un risque d'immunogénicité ([Amgen, 2015](#)).

II.2.4. Evinacumab

Évinacumab est un anticorps monoclonal humain IgG4 neutralisant ANGPTL3. L'ANGPTL3 est une protéine sécrétée par le foie, qui inhibe l'activité de la lipoprotéine lipase et de la lipase endothéliale, les deux lipases impliquées dans la régulation de l'hydrolyse des lipides dans le sérum ([Ahmad et al., 2019](#)). L'inhibition de l'ANGPTL3 par l'evinacumab rétablit l'activité des deux lipases, réduisant ainsi les taux de cholestérol et de TG dans le sérum ([Diabetes et al., 2012](#)).

En 2021, l'evinacumab a été approuvé aux États-Unis en tant que traitement d'appoint de l'hypocholestérolémie chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus. Les essais cliniques précédents ont montré que l'evinacumab réduisait le TC et le LDL-C de 45 à 55 % chez les patients atteints d'HF qui recevaient déjà des doses maximales tolérées de médicaments hypolipémiants

([Diabetes et al., 2012](#)). Une étude animale a montré que l'alirocumab, l'evinacumab et la trithérapie à base d'atorvastatine réduisaient significativement l'hyperlipidémie et l'athérosclérose ([Hurt-Camejo, 2020](#); [Pouwer et al., 2020](#)).

II.2.4.1. Effets indésirables du traitement par l'évinacumab

Actuellement, aucun essai clinique randomisé ne démontre que l'evinacumab peut réduire les événements cardiovasculaires, d'où la nécessité de poursuivre les recherches. Les effets indésirables fréquents de l'evinacumab comprennent une légère réaction locale à l'injection, un syndrome grippal, des céphalées, une infection des voies urinaires et des douleurs dans les membres ([Ling et al., 2021](#)). En outre, aucune lésion hépatique cliniquement apparente ni aucun effet indésirable hépatique grave attribuable au traitement n'ont été signalés.

II.3. Commentaire d'experts

Dans l'analyse des trois revues majeures ([Collins et al., 2016](#); [FERENCE et al., 2017](#); [Silverman et al., 2016](#)), qui affirment que l'hypothèse du cholestérol est indiscutable et que le traitement par statines est un moyen efficace et sûr de réduire le risque de CVD. U. Ravnskov et al. (2018) ont constaté que leurs affirmations sont invalides, compromises par des statistiques trompeuses, l'exclusion d'essais infructueux, la minimisation des effets secondaires de la réduction du cholestérol et l'ignorance des observations contradictoires d'enquêteurs indépendants.

L'argument habituel en faveur de l'hypothèse lipidique est que de nombreuses études portant sur des personnes jeunes et d'âge moyen ont montré qu'un taux élevé de TC ou de LDL-C était prédictif d'une future CVD. C'est exact, mais l'association n'est pas la même chose que la causalité. Peu d'auteurs ont pris en compte d'autres facteurs favorisant les CVD, tels que le stress mental, les facteurs de coagulation, l'inflammation, les infections et la sensibilité endothéliale, qui sont tous étroitement liés aux anomalies des récepteurs LDL ([Okuyama et al., 2018](#)). Par exemple, le stress mental peut augmenter le TC ([Dimsdale & Herd, 1982](#); [Fernández-Friera et al., 2017](#)), peut-être parce que le cholestérol est nécessaire à la production de cortisol et d'autres hormones stéroïdiennes de stress, et le stress mental peut provoquer des CVD par une production accrue d'épinéphrine et de norépinéphrine, qui contribuent à l'hypertension et à l'hypercoagulation. La raison pour laquelle un taux élevé de TC n'est un facteur de risque que pour les jeunes et les personnes d'âge moyen peut être que le stress mental est plus fréquent chez les travailleurs que chez les retraités.

Il est important de souligner que les LDL participent au système immunitaire en adhérant à toutes sortes de micro-organismes et à leurs produits toxiques et en les inactivant, et que de nombreuses observations et expériences ont incriminé les infections comme facteur causal

possible des CVD ([Al-Mallah et al., 2009](#); [Ravnskov & McCully, 2012](#)), et nos résultats indiquent qu'il pourrait y avoir de meilleures méthodes que la réduction du cholestérol pour prévenir l'athérosclérose et les CVD.

Chapitre III : Rôle de l'inflammation dans les maladies cardiaques

Chapitre III. le rôle de l'inflammation dans les maladies cardiaques

III.1. Graisses saturées et facteurs de risque de CVD

La proposition selon laquelle un taux de cholestérol élevé est un facteur de risque de crise cardiaque n'est qu'une hypothèse, et toutes les preuves montrent qu'elle est tout simplement fausse. En fait, il est avantageux d'avoir un taux de cholestérol élevé. Par exemple, plus de vingt études ont montré que les personnes âgées ayant un taux de cholestérol élevé vivent plus longtemps que les personnes âgées ayant un taux de cholestérol faible. Le lecteur peut ne pas le croire et c'est compréhensible, surtout après tout ce qu'on nous a dit sur le cholestérol dangereux, mais c'est vrai ([Ravnskov, 2009](#)).

Récemment, l'administration suédoise des denrées alimentaires a publié une liste de 72 études qui, selon elle, étayaient ses mises en garde contre les graisses saturées. Uffe Ravnskov et onze de ses collègues ont examiné la liste à la loupe et ont constaté que seules deux d'entre elles étaient en faveur des graisses saturées. Onze études ne concernaient pas du tout les graisses saturées. Seize études portaient sur les graisses saturées, mais n'allaient pas dans ce sens. Trois revues avaient ignoré toutes les études contradictoires. Onze études n'apportaient qu'un soutien partiel ou douteux. Huit études concernaient des analyses d'expériences où le traitement comprenait non seulement une alimentation "saine", mais aussi une réduction du poids, l'arrêt du tabac et de l'exercice physique. Dès lors, comment savoir si le faible effet est dû à la réduction des graisses saturées ou à autre chose ? En outre, toutes ces études avaient exclu les essais dont les résultats étaient négatifs. Vingt-et-une études portaient sur des résultats de substitution. Dans la plupart d'entre elles, les auteurs affirment que les graisses saturées augmentent le taux de cholestérol. Mais là encore, l'hypercholestérolémie n'est pas une maladie. Douze études ont été répertoriées parce qu'elles avaient montré que les personnes suivant un régime alimentaire comprenant une forte proportion de graisses saturées et peu d'hydrates de carbone réagissaient plus lentement à l'insuline que d'habitude ([Ravnskov, 2009](#)).

À partir de cette observation, les auteurs ont affirmé que les graisses saturées étaient à l'origine du diabète. Il s'agit toutefois d'une réaction normale : si vous réduisez radicalement votre consommation d'hydrates de carbone, votre métabolisme est modifié afin d'économiser le glucose sanguin. Les graisses saturées ne provoquent pas de diabète. Plus d'une douzaine d'expériences ont montré que le meilleur remède pour les personnes atteintes de diabète de type 2 est un régime avec beaucoup de graisses saturées et peu d'hydrates de carbone. En quelques jours, leur glycémie se normalise et de nombreux patients sont en mesure d'arrêter leur traitement ([Hays et al., 2002](#))

([Arora & McFarlane, 2005](#)). Une autre contradiction réside dans le fait que, depuis de nombreuses années, la consommation de graisses saturées a diminué dans de nombreux pays, alors que, pendant la même période, nous avons constaté une augmentation constante de l'incidence du diabète de type 2.

Pour son honneur, la Food Administration a publié une autre liste de huit études qui, selon elle, contredisaient ses avertissements. Toutefois, cette liste était incomplète, et c'est un euphémisme. Pourquoi ne pas avoir inclus les nombreuses études sur le peuple Masai qui a le taux de cholestérol le plus bas jamais mesuré chez des personnes en bonne santé, bien que plus de soixante pour cent des calories de leur alimentation proviennent de graisses saturées ? ([Mann et al., 1964](#)). Pourquoi n'ont-ils pas mentionné que le cholestérol des personnes qui se gavent en moyenne de graisses saturées n'est pas plus élevé que celui des personnes qui les évitent comme s'il s'agissait d'un poison ? ([Leosdottir et al., 2007](#); [Ravnskov, 1998](#)). Pourquoi n'ont-ils pas mentionné les plus de trente études qui ont montré que les patients ayant subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral n'ont pas mangé plus de graisses saturées que les personnes en bonne santé ? ([Ravnskov, 1998](#)). Pourquoi n'ont-ils pas mentionné les neuf études qui ont montré que les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral avaient consommé moins de graisses saturées que les personnes en bonne santé ? ([Gillman et al., 1997](#); [Iso et al., 2003](#); [Iso et al., 2001](#); [McGEE et al., 1985](#); [Omura et al., 1987](#); [Seino et al., 1997](#); [Takeya et al., 1984](#)). Pourquoi n'ont-ils mentionné aucun des nombreux essais diététiques infructueux ? Si une consommation élevée de graisses saturées est à l'origine des maladies cardiaques, une réduction de cette consommation devrait évidemment diminuer le risque. Jusqu'en 1997, neuf essais de ce type avaient été publiés et lorsque tous les résultats ont été rassemblés dans une méta-analyse, aucune réduction des graisses saturées dans le régime alimentaire n'a été jugée efficace. Dans quelques essais, le nombre de décès par infarctus du myocarde a diminué, mais dans autant d'essais, la mortalité a augmenté ([Hooper et al., 2001](#); [Leosdottir et al., 2007](#); [Ravnskov, 1998](#)). Pourquoi les graisses saturées sont-elles encore considérées aujourd'hui comme une menace pour la santé ? Quelles sont les preuves de cette idée ? La vérité est qu'il n'y en a pas. La vérité est que les mises en garde contre les graisses saturées reposent sur des données manipulées ([Ravnskov, 2009](#)).

L'idée que le cholestérol est dangereux a pris racine avec la célèbre étude de Framingham ([Dannel, 1974](#)). On a constaté que le taux de cholestérol avait légèrement augmenté après un infarctus chez des hommes auparavant en bonne santé. On a donc affirmé que l'hypercholestérolémie était un facteur de risque d'infarctus du myocarde. Étonnamment, très peu d'attention a été accordée à la publication du suivi de 30 ans du projet Framingham ([Anderson et](#)

[al., 1987](#)). Il s'est avéré que l'hypercholestérolémie n'était pas un facteur de risque pour les hommes de plus de 47 ans et pas du tout pour les femmes. En outre, il a été constaté que davantage d'hommes étaient décédés d'une crise cardiaque parmi ceux dont le taux de cholestérol avait diminué au fil des ans. Les auteurs ont écrit : "Pour chaque milligramme de cholestérol en moins, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale ont augmenté de 14 et 11 %" ([Anderson et al., 1987](#)).

D'autres études ont fortement appuyé cette conclusion. Sachdeva *et al.* (2009) ont constaté que le taux de cholestérol chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde était nettement inférieur à celui des témoins normaux au même âge. Al-Mallah *et al.* (2009) ont trouvé des valeurs de LDL plus basses chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et ont également constaté que le taux de mortalité était deux fois plus élevé chez les patients ayant les valeurs de LDL les plus basses.

Dans les années 80, le chercheur américain Ronald Krauss a découvert que le marqueur de risque le plus utile, le meilleur prédicteur de l'infarctus du myocarde parmi les lipides sanguins, n'était pas la quantité totale de cholestérol dans le sang, ni le méchant qui est généralement considéré comme le LDL-C, mais un type particulier de particules LDL, les particules petites et denses (sdLDL). La découverte la plus surprenante est que si une personne consomme beaucoup de graisses saturées, le nombre de ces particules LDL petites et denses diminue ([Dreon et al., 1998](#); [Krauss et al., 2006](#)).

Contrairement aux graisses trans, qui sont recherchées par l'industrie des huiles alimentaires car elles confèrent à l'huile sa fermeté, sa plasticité et sa stabilité à l'oxydation. Toutefois, des essais cliniques ont démontré les effets néfastes des graisses trans présentes dans les aliments sur la santé et la nutrition humaines ([Nagpal et al., 2021](#)). L'élimination des acides gras trans (TFA) est l'un des objectifs mondiaux pour contrôler le fardeau des CVD, qui ont causé environ 18 millions de décès dans le monde en 2016 ([De Onis et al., 2006](#); [Organization, 2014, 2019](#)). Les TFA ont plusieurs effets néfastes sur la santé car ils réduisent le HDL-C et augmentent le LDL-C, les TG et le rapport TC: lipoprotéine de haute densité (HDL) ([Brouwer et al., 2010](#); [de Souza et al., 2015](#); [Mozaffarian, 2016](#)). Les huiles partiellement hydrogénées (PHO) sont le principal contributeur de TFA % dans les denrées alimentaires. Pour des raisons économiques, elles ont été utilisées pour remplacer les graisses animales, principalement sous forme d'huiles de friture, de margarine et de shortenings dans la plupart des produits de boulangerie depuis le milieu du 20^e siècle ([Gupta, 2017](#); [Kodali, 2014](#)). Par conséquent, la réduction des TFA dans les aliments devrait contribuer à réduire l'incidence des CVD ([Chavasit et al., 2020](#)).

III.1.1. Hypothèse d'Ansel Keys

Keys n'avait aucune expérience clinique ; c'était un professeur américain de physiologie. L'une de ses premières contributions dans ce domaine scientifique est un article de 1953 dans lequel il affirme que l'infarctus du myocarde est dû à un excès de graisses dans l'alimentation. Il a utilisé comme argument un diagramme montrant l'association entre la consommation de graisses et la mortalité due aux maladies cardiaques dans six pays. Ce diagramme était très convaincant, car toutes les observations concordaient. En haut, les chiffres des États-Unis ; en bas, ceux du Japon. Aux États-Unis, les gens mangent cinq fois plus de graisses qu'au Japon, et la mortalité cardiaque est quinze fois plus élevée. Les données des autres pays se situaient entre ces deux points, formant une belle courbe commençant en bas à gauche et se terminant en haut à droite ([Keys, 1953](#)).

Ce que Keys ignorait apparemment, c'est que les chiffres relatifs à la consommation de graisses, qu'il avait recueillis dans les archives de l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), ne reflétaient pas ce que les gens mangeaient, mais la quantité de graisses disponibles pour la consommation. Il s'agit certainement d'autre chose, car une grande partie des graisses disponibles n'atteint jamais l'estomac humain. Une partie est mangée par les rats, une autre est donnée aux chats, aux chiens et à d'autres animaux de compagnie, et une autre encore est jetée en raison d'un mauvais stockage. Dans les pays riches, où la graisse est considérée comme synonyme de poison, la plupart des graisses disparaissent probablement dans la cuisine ou sont coupées dans l'assiette. Dans les pays pauvres, où la malnutrition et la famine sont un problème plus important que les maladies cardiaques, toutes les graisses sont consommées. Les chiffres concernant le nombre de personnes qui meurent d'un infarctus du myocarde sont tout aussi incertains. Ces chiffres proviennent des archives de l'Organisation mondiale de la santé (WHO) et sont basés sur les certificats de décès ([Ravnskov, 2009](#)).

Mais combien de fois pensez-vous que le diagnostic est correct sur ce bout de papier ? Il faut savoir qu'il n'y a de place que pour un seul diagnostic sur un certificat de décès. Dans la plupart des pays, moins de 10 % des personnes décédées sont examinées par un médecin légiste. Le diagnostic figurant sur le certificat reflète donc ce que le médecin pense être la cause du décès. Une étude suédoise réalisée par les docteurs George D Lundberg et Gerhard Voigt a montré que le diagnostic n'est pas nécessairement vrai. Ils ont constaté que près de la moitié des personnes dont le certificat de décès mentionnait un infarctus du myocarde étaient en fait décédées d'une autre cause ([Muller et al., 1987](#)).

L'erreur la plus grave dans l'article de Keys était qu'il avait exclu les données qui ne correspondaient pas à son hypothèse. Je vous en dirai plus à ce sujet dans les lignes qui suivent.

Malheureusement, cet article est toujours utilisé par les experts d'aujourd'hui comme argument en faveur de leurs directives alimentaires, tout comme un autre article, intitulé Seven Countries, publié en 1972 ([Keys, 1970](#)).

Dans cette étude, Keys a suivi seize groupes de population dans sept pays différents et, à partir de ses observations, il a conclu que l'un des principaux facteurs à l'origine de l'infarctus du myocarde était l'excès de graisses saturées dans l'alimentation. Si vous en mangez trop, votre cholestérol augmente. C'est ce que lui et d'autres chercheurs avaient constaté lors de leurs expériences diététiques sur des personnes en bonne santé. Lorsqu'ils mangeaient beaucoup de graisses saturées, leur cholestérol augmentait, et vice versa. Son message a été avalé par le reste du monde. Aujourd'hui, quiconque remet en question ce dogme sacré est considéré comme un charlatan, bien que de nombreuses études scientifiques aient démontré qu'il n'était pas vrai ([Ravnskov, 2009](#)).

L'idée de Keys a été remise en question par Raymond Reiser, un professeur américain de biochimie, qui a relevé plusieurs erreurs dans ces expériences ([Reiser, 1973](#)). Au lieu de donner aux individus testés des graisses saturées naturelles provenant de l'alimentation animale, de nombreux auteurs avaient utilisé des huiles végétales saturées par hydrogénation, un processus qui produit également des graisses trans, et nous savons aujourd'hui que les graisses trans provoquent effectivement une augmentation du taux de cholestérol. En outre, lorsque le cholestérol augmentait, les chercheurs attribuaient cet effet à une consommation élevée de graisses saturées, alors qu'il aurait pu être dû à une faible consommation de graisses polyinsaturées, et vice versa. D'autres chercheurs ont étudié ce problème récemment, mais la plupart d'entre eux ont commis des erreurs similaires. Il est tout simplement impossible de tirer des conclusions valables sur l'effet des seules graisses saturées à partir de ces essais ([Ravnskov, 2009](#)).

Ce qui plaide définitivement contre un effet hypocholestérolémiant des graisses saturées, c'est le résultat des essais diététiques modernes où les scientifiques ont utilisé un régime pauvre en hydrates de carbone et riche en graisses saturées pour lutter contre le diabète et/ou l'obésité.¹¹ En évitant le pain, les pommes de terre, les gâteaux, les biscuits, les bonbons et les boissons gazeuses, ces scientifiques ont obtenu des résultats stupéfiants. Même si le régime contenait 20 à 50 % de calories provenant de graisses saturées, il n'a eu aucun effet sur le cholestérol sanguin des patients ([Balogh et al., 1971](#); [Foster et al., 2003](#); [Hays et al., 2002](#); [Meckling et al., 2004](#); [Noakes et al., 2006](#); [Seshadri et al., 2004](#); [Sharman et al., 2004](#); [Sondike et al., 2003](#); [Westman et al., 2002](#); [Yancy et al., 2005](#)).

Mais revenons au document sur les sept pays. Apparemment, très peu de personnes ont lu le rapport complet de 260 pages, car si vous le faites méticuleusement, comme je l'ai fait, vous découvrirez rapidement des résultats qui vont à l'encontre de l'idée proposée par Keys. Par exemple, bien que l'apport soit presque égal dans les groupes de population finlandais de Turku et de Carélie du Nord, la mortalité cardiaque était cinq fois plus élevée en Carélie du Nord qu'à Turku. La consommation de graisses saturées était égale dans deux îles grecques, la Crète et Corfou, mais la mortalité cardiaque était presque sept fois plus élevée à Corfou qu'en Crète ([Ravnskov, 2009](#)).

Le long rapport de Keys est truffé de chiffres et de tableaux non pertinents et les résultats contradictoires sont facilement ignorés. L'une des conclusions est que si la consommation de graisses saturées est associée à la mortalité cardiaque, elle n'est pas associée aux résultats de l'électrocardiographie (ECG). Les personnes présentant un ECG pathologique n'avaient pas consommé plus de graisses saturées que les autres. Qui devons-nous croire ? Les médecins locaux qui ont rédigé les certificats de décès ou les experts américains qui ont évalué tous les ECG ([Ravnskov, 2009](#)).

Ces études ont clairement montré qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre le taux de cholestérol dans le sang et le risque de mourir d'un infarctus du myocarde, mais l'hypothèse du cholestérol est toujours d'actualité.

III.2. Sucre et facteurs de risque de CVD

La réduction des graisses saturées ou de toute autre composante de l'alimentation signifie presque inévitablement leur remplacement par quelque chose d'autre. Lorsque les glucides (en particulier les glucides raffinés comme le sucre) remplacent les graisses saturées, il peut en résulter des effets défavorables sur les profils lipidiques : Les TC ont tendance à augmenter ([Akinyanju et al., 1968](#); [Naismith et al., 1974](#)), les HDL ont tendance à diminuer ([Mensink et al., 2003](#); [Vorster et al., 2014](#); [Yudkin et al., 1980](#)), et les TG - également associés aux maladies coronariennes ([Hokanson & Austin, 1996](#)) - ont tendance à augmenter ([Albrink et al., 1961](#); [Mensink et al., 2003](#); [Taubes, 2007](#))

Il a été démontré qu'une consommation modérée de sucre augmentait les TC et les TG ([Szanto & Yudkin, 1969a, 1970](#)). Il a été démontré qu'une alimentation riche en sucre augmentait les TC, les TG et les LDL ([Albrink et al., 1961](#)) ainsi que le rapport TC /HDL ([Albrink et al., 1961](#); [Kinosian et al., 1995](#); [Stampfer et al., 1991](#)). Il a été estimé que pour atteindre les augmentations de cholestérol observées dans une fourchette typique de consommation de sucre, un individu devrait consommer des graisses saturées à hauteur d'environ 40 % des calories quotidiennes

([Yudkin, 1970](#)) (bien au-delà de la fourchette typique de consommation, que les meilleures estimations disponibles pourraient situer à environ 9 à 10 %) ([Hite et al., 2010](#)).

Outre les dérèglements lipidiques, on a constaté que la consommation d'un régime riche en sucre pendant quelques semaines seulement entraînait de nombreux changements observés dans les maladies coronariennes et autres maladies vasculaires ([Szanto & Yudkin, 1969a](#); [Yudkin et al., 1969](#)). Des études sur l'homme et l'animal montrent que les régimes riches en sucre présentent divers risques métaboliques de maladies coronariennes (par exemple, intolérance au glucose, résistance à l'insuline, taux élevé d'acide urique *et* altération de la fonction plaquettaire) ([Bruckdorfer et al., 1977](#); [Szanto & Yudkin, 1969a, 1969b](#); [Yudkin et al., 1969](#)). Toutes ces anomalies peuvent être inversées si l'on revient à un régime pauvre en sucres ([Reiser et al., 1979](#); [Szanto & Yudkin, 1969b](#)).

Une alimentation riche en sucres ajoutés favorise la résistance à l'insuline ([Hallfrisch et al., 1983](#); [Maegawa et al., 1986](#); [Reiser et al., 1979](#); [Reiser et al., 1980](#); [Stanhope et al., 2009](#)) et le diabète ([Basu et al., 2013](#); [Goran et al., 2013](#); [Gross et al., 2004](#); [Reiser et al., 1981](#)) et les patients diabétiques présentent une athérosclérose coronaire plus importante que les patients non diabétiques ([Elkeles, 1969](#); [Robertson & Strong, 1968](#); [Vigorita et al., 1980](#)) en particulier un rétrécissement sévère de l'artère coronaire principale gauche ([Waller et al., 1980](#)). Le diabète augmente le risque de décès par infarctus du myocarde ([Lapidus et al., 1985](#); [Soler et al., 1974](#)) et par CVD plus généralement ([Garcia et al., 1974](#)), même après contrôle des lipides, de la pression artérielle et d'autres covariables ([Stout, 1981](#)).

Indépendamment du statut diabétique, le degré de résistance à l'insuline est associé aux futurs événements cardiovasculaire ([Gast et al., 2012](#); [Venkataraman et al., 2013](#)) et à la gravité de l'infarctus ([Opie & Stubbs, 1976](#)). Une réponse insulémique élevée au sucre (charge orale de glucose) a été observée chez les patients atteints d'athérosclérose des artères périphériques, cérébrales et coronaires ([Stout, 1977, 1979](#)) et les taux d'insuline après une provocation au glucose ont été associés de manière indépendante à la survenue d'un infarctus ([Hu, 2010](#)) et à la mortalité par maladie coronarienne ([Ducimetiere et al., 1980](#); [Hu, 2010](#); [Pyörälä, 1979](#)).

Le sucre alimentaire peut induire une hyperglycémie asymptomatique, qui a été associée à la mort par maladie coronarienne ([Alajbegovic et al., 2003](#); [Fuller et al., 1980](#)). En outre, on a constaté qu'un régime riche en sucres ajoutés multiplie par trois le risque de mort par CVD ([Yang et al., 2014](#)).

Parmi les effets indésirables liés au sucre, l'hyperglycémie elle-même peut entraîner la formation de LDL glyquées, dont il a été démontré qu'elles activent les plaquettes ([Ferretti et al.,](#)

2002; [Korporaal et al., 2007](#); [Weidtmann et al., 1995](#); [Wraith et al., 2013](#)) et induisent une inflammation vasculaire ([Daub et al., 2010](#)). Par ailleurs, l'hyperinsulinémie peut accroître le risque de coronaropathie par divers mécanismes : stimulation de la prolifération des cellules musculaires lisses ([Pfeifle & Ditschuneit, 1981](#); [Pfeifle et al., 1980](#); [Stout et al., 1975](#)), augmentation de la lipogenèse ([Kersten, 2001](#)), ou induction d'une dyslipidémie ([Waddell et al., 1958](#)), inflammation, stress oxydatif et adhésivité plaquettaire ([Barua & Ambrose, 2013](#); [Bhatt & Dransfield, 2013](#); [Lustig, 2010](#)).

III.3. Glycation non enzymatique

Des niveaux élevés de glucose dans le sang peuvent entraîner la glycation des lipides, des protéines et des acides nucléiques par des processus non enzymatiques. Dans les protéines, la première étape est la réaction entre le glucose et les groupes aminés des résidus arginine et lysine. Il en résulte la formation d'une base de Schiff instable qui est ensuite transformée en un produit d'Amadori stable ([Welsh et al., 2016](#)). De nombreuses protéines sanguines peuvent être affectées par la glycation, notamment l'albumine et les immunoglobulines. Les protéines structurales comme le collagène, qui ont une longue demi-vie, sont les plus sensibles à la glycation. La quantification des protéines glycosylées dans le sang est utilisée comme principale méthode de contrôle de la glycémie. Dans les lipoprotéines, la fraction protéique peut également être exposée à la glycation, ce qui affecte leur fonction normale ([Arasteh et al., 2014](#)).

La glycation non enzymatique déclenche également la génération de radicaux libres oxygénés par le biais d'un processus connu sous le nom de glycoxydation. Au cours de ce processus, les liaisons moléculaires sont réarrangées, ce qui entraîne la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE), qui affectent le fonctionnement des protéines de manière irréversible. Comme la génération d'AGE nécessite plus de temps que la formation de produits d'Amadori, elle affecte généralement les protéines structurales. Cependant, on a également détecté des AGE générés par des protéines ayant une durée de vie plus courte, notamment l'apolipoprotéine B (ApoB) dans les LDL ([Kim et al., 2017](#)).

Un autre mécanisme de modification non enzymatique associé à l'hyperglycémie est la modification par les aldéhydes, dont le méthylglyoxal (MG), un métabolite dicarboné du glucose au fort pouvoir réducteur. Le MG réagit rapidement avec le résidu arginine d'une protéine. Un composé hétérocyclique (hydroimidazolone) est formé à la suite de la réaction ([Rakete & Nagaraj, 2016](#)). Thornalley et al. ont démontré que les LDL modifiées par la MG (MG-LDL) peuvent être observées en concentrations élevées dans le sang des patients diabétiques. Le traitement à la metformine diminue les niveaux de MG-LDL ([Thornalley & Rabbani, 2014](#)).

III.3.1. Formation d'AGE

Les AGE représentent un groupe de molécules hétérogènes dont les caractéristiques communes sont la formation de liaisons transversales covalentes entre les protéines, l'effet de transformation de la couleur de certains produits alimentaires en couleurs jaune-brun (effet de "brunissement") et la formation de fluorescence ([Snelson & Coughlan, 2019](#)). En fonction de leurs caractéristiques, les AGE peuvent être divisés en deux groupes : Les AGE avec fluorescence et liaisons croisées, y compris la pentosidine, le crossline, le 2-(2-furoyl) - 4(5) -(2-furanyl) -IH-imidazole, le dimère de glyoxal-lysine et le dimère de méthyl- glyoxallysine (MOLD) ; et les AGE sans fluorescence (non-fluorescence) et les liaisons croisées comprenant la CML, la carboxyéthyllysine (CEL) et la pyralline ([N & Carbonero, 2019](#)).

La réaction qui produit AGE est connue sous le nom de réaction de Maillard. Il s'agit d'une réaction typique de brunissement non enzymatique entre le groupe carbonyle libre d'un sucre réducteur et le groupe amine d'une protéine. Elle a été décrite pour la première fois en 1912 et a démontré les effets de l'AGE sur les aliments causés par le stockage et le traitement thermique. Le processus similaire dans le corps humain n'a été décrit qu'il y a une cinquantaine d'années (3). La réaction de Maillard se déroule en trois étapes. La réaction commence par la liaison covalente du sucre réducteur à un groupe amine de la protéine. Les acides aminés contenant de l'arginine, du soufre et de la lysine sont particulièrement sujets à la glycoxydation, tandis que le fructose, le glucose, le mannose, le galactose, le ribose et les trioses intermédiaires réactifs participent à la formation endogène d'AGE. La condensation d'un groupe carbonyle d'un sucre avec un groupe amine d'une protéine forme un adduit de base de Schiff instable ou des glycosylamines en quelques heures. Ensuite, la base de Schiff se transforme en produit d'Amadori, une cétoamine plus stable et plus incolore. Cette étape prend des jours. Ensuite, l'étape intermédiaire commence, et le produit d'Amadori se dégrade en produits avancés incolores ou jaunes, hautement insaturés et susceptibles de polymérisation. L'étape finale de la réaction se poursuit avec la déshydratation, la dégradation, l'oxydation, la réduction, la condensation et la polymérisation des composés, et les produits d'Amadori sont transformés en espèces carbonylées hautement réactives, telles que les dicarbonyles et les oxoaldéhydes. Le stress carbonique peut être causé par l'accumulation de dicarbonyles réactifs, d'oxoaldéhydes ou de produits de glycoxydation ou de lipoxydation. Il est important de noter que les deux premières étapes de la réaction de Maillard peuvent être inversées, tandis que la dernière étape est irréversible ([Groener et al., 2019](#); [Palimeri et al., 2015](#); [Poulsen et al., 2016](#); [Yacoub et al., 2017](#)).

Les AGE peuvent se former dans l'organisme à partir de la glycation non enzymatique des protéines, des lipides et des acides nucléiques dans tous les tissus et fluides corporels dans des

conditions physiologiques, et peuvent également provenir de l'alimentation et, par exemple, du tabagisme. Il a été suggéré que le régime alimentaire occidental peut accroître l'exposition aux AGE et leur accumulation dans l'organisme en raison d'une suralimentation ([Blackburn et al., 2017](#)). Bien que les AGE se forment dans le cadre du métabolisme normal, leur surproduction est considérée comme pathogène. Ils peuvent altérer la structure et la fonction des protéines en se réticulant avec elles et en se liant aux récepteurs de la surface cellulaire, ce qui déclenche une inflammation et un stress oxydatif (OS). Il a été démontré que les AGE sont associés à l'insuffisance hépatique, aux troubles neurodégénératifs, au cancer, aux complications diabétiques, aux maladies CVD et à toute une série d'autres troubles ([Gómez-Ojeda et al., 2018](#)).

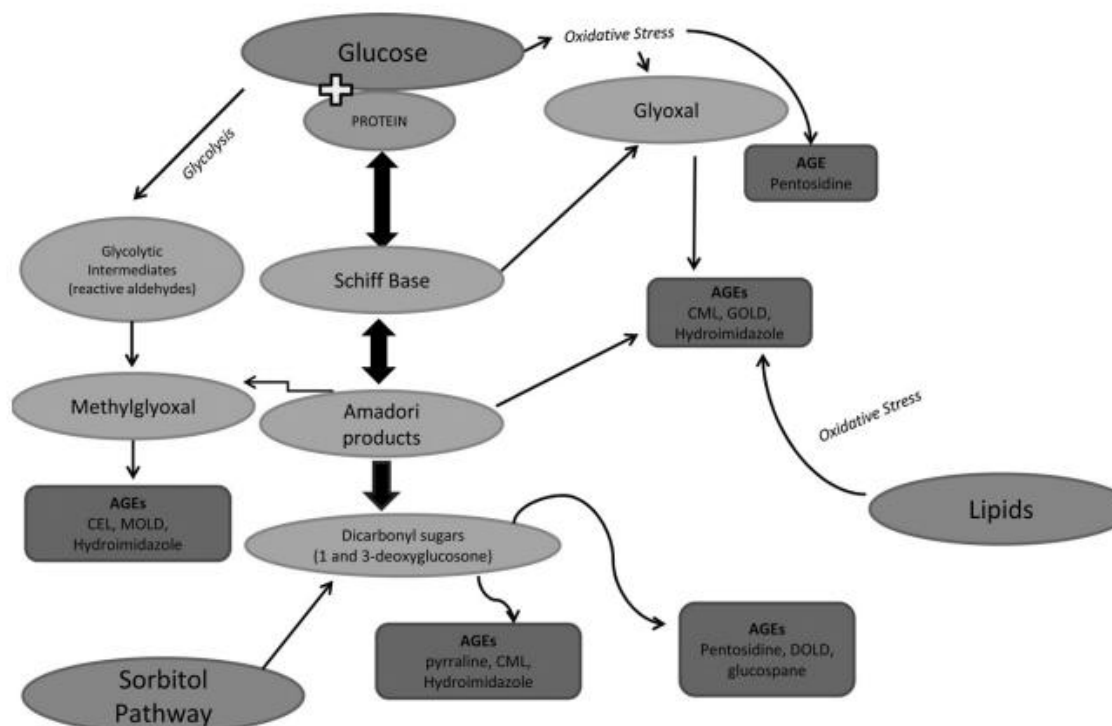


Figure III.1. Plusieurs voies impliquées dans la formation des AGE ([Prasad et al., 2012](#)).

La formation d'AGE est due au stress oxydatif. De multiples voies peuvent conduire à la génération d'une variété d'AGEs différents, y compris la CEL, la CML, le dimère de lysine dérivé de la 3-déoxyglucosone (DOLD), le MOLD, le dimère de lysine dérivé du glyoxal (GOLD), et la pentosidine ([Prasad et al., 2012](#)).

III.3.2. Les actions cellulaires des AGE

On pensait à l'origine que la formation d'AGE marquait spécifiquement les protéines sénescents, fournissant ainsi un signal spécifique pour la reconnaissance, la dégradation et

l'élimination des macromolécules sénescents ([Vlassara, 1994](#); [Vlassara et al., 1985](#)). Les peptides riches en AGE de faible poids moléculaire (LMW-AGE) ont été identifiés comme des produits de dégradation et sont probablement libérés dans la circulation pour être éliminés par les reins ([Makita et al., 1991](#); [Yang et al., 1991](#)). Des études récentes démontrent cependant que les interactions des protéines modifiées par les AGE avec différents complexes AGE-récepteurs ne servent pas seulement à dégrader les protéines AGE, mais activent également des voies de transduction du signal (Tab. III.1), qui induisent la synthèse et la libération de cytokines et de facteurs de croissance susceptibles d'initier la réparation des tissus et le renouvellement des protéines ([Vlassara, 1995](#)), mais contribuent également au développement des maladies vasculaires et des complications diabétiques ([Schmidt et al., 1995](#); [Vlassara et al., 1994](#)). Un grand nombre d'études ont récemment confirmé l'étroite corrélation entre la formation d'AGE et les changements physiologiques observés dans les maladies vasculaires, le diabète, l'athérosclérose et le vieillissement.

Tableau III.1. Effets des produits finaux de glycation avancée dans les maladies vasculaires et le diabète sucré ([Bierhaus et al., 1998](#)).

Stabilisation of collagen by conferring high resistance to collagenase.
Increased vascular matrix formation and narrowing of the vessel lumen.
Increased basement membrane deposition.
Glomerular hypertrophy and glomerulosclerosis.
Increased mesangial matrix secretion.
Impairment of matrix-bound heparansulfateproteoglycans.
Increased endothelial permeability.
Induction of cytokines and growth factors (e.g., IL-1 α , TNF, IGF-IA, PDGF) by monocytes/macrophages followed by vascular cell proliferation.
Induction of smooth muscle cell proliferation.
Induction of fibroblast proliferation.
T-cell stimulation and induction of interferon- γ synthesis.

Induction of RAGE, one of the known receptors for AGE.
Induction of binding of AGE-loaded erythrocytes to endothelial cells.
Loss of endothelial cell mitogenic activity due to changes in bFGF.
Induction of autocrine vascular VEGF synthesis.
Increased procoagulant activity (e.g., Tissue Factor expression).
Impairment of anticoagulant activity (e.g., Thrombomodulin expression).
Induction of adhesion molecules (e.g., VCAM-1).
Induction of the chemotactic polypeptide JE/MCP-1 in smooth muscle cells.
Induction of mononuclear cell chemotaxis, activation and trans endothelial migration.
Impairment of vasodilatory effects by quenching NO.
Increased vasoconstriction by inducing endothelin-1.
Induction of intracellular oxidative stress and activation of the transcription factor NF- κ B.
Lipid peroxidation.
Reduction of intracellular antioxidative defense mechanisms (e.g., GSH, vitamin C).
Increased macrophage uptake of AGE-LDL and possible atheroma formation.
Complement activation by trapping non-AGE molecules.
Enhancement of the DNA mutation rate.

III.4. Les AGE dans l'athérosclérose

Dans des conditions physiologiques normales, les AGE sont maintenus à un faible niveau. Cependant, leur surexpression peut conduire à certaines maladies. Il convient également de mentionner que si certains AGEs soutiennent des fonctions biologiques, d'autres AGEs,

généralement appelés AGEs toxiques, peuvent être pathogènes et contribuer à l'athérosclérose et à l'hypertension ([Kuzan, 2021](#)).

De nombreuses études sur le diabète, qui entraîne souvent des complications CVD, confirment l'association entre les AGE et l'athérosclérose. Une augmentation des niveaux d'AGE a été observée à la fois dans le diabète humain et dans les modèles animaux de la maladie, et elle est corrélée à l'avancement de l'athérosclérose ([Poznyak et al., 2020](#)). Des études ont également démontré qu'un traitement visant à réduire les AGE ou à inhiber les récepteurs de AGE (RAGE) peut atténuer les lésions vasculaires. Les patients non diabétiques atteints d'athérosclérose présentent des taux plus élevés d'AGE-apoB et des AGE ont été observés dans les plaques d'athérosclérose chez l'homme ainsi que dans des modèles animaux ([Prasad, 2021](#); [Prasad & Bhanumathy, 2020](#)).

Des niveaux accrus de MG et d'AGE dans les tissus ont été observés dans des modèles d'hypertension chez le rat, qu'elle soit spontanée ou induite par le sucre. Les rats Wistar-Kyoto qui ont reçu du MG dans leur alimentation ont présenté des taux élevés d'AGE dans les tissus et ont souffert d'hypertension. Les patients diabétiques hypertendus présentent des niveaux d'AGE plus élevés dans le plasma que les patients non hypertendus ([Vasdev & Stuckless, 2010](#)). Une étude portant sur des femmes souffrant de pré-éclampsie - pression artérielle plus élevée pendant la grossesse - a révélé une expression plus élevée des RAGE dans les tissus vasculaires. Les niveaux de RAGE solubles, qui suppriment les AGE, sont inversement associés aux niveaux de pression artérielle chez les sujets souffrant d'hypertension primaire. Les AGE favorisent la rigidification des vaisseaux en s'accumulant dans les protéines à longue durée de vie comme le collagène et l'élastine et en formant des liaisons transversales entre les protéines. Une étude récente chez des patients non traités atteints d'hypertension primaire a montré une association entre un taux élevé d'AGE dans le plasma et la rigidité vasculaire ([Braunthal & Brateanu, 2019](#); [Yu et al., 2012](#)). En conséquence, la pression artérielle systolique et la pression pulsée augmentent et entraînent un risque cardiovasculaire plus élevé. Ce processus est normalement observé au cours du vieillissement, mais certaines conditions associées à une expression élevée d'AGE, comme le diabète, peuvent l'accélérer ([Guo et al., 2019](#); [Lupoli et al., 2017](#)). Des études cliniques sur l'Alagebrium (anciennement connu sous le nom d'ALT-711) ont montré qu'il rompait certaines liaisons transversales de protéines et réduisait la rigidité artérielle dans des modèles animaux de diabète, qu'il réduisait la rigidité artérielle chez des patients âgés, qu'il atténuait l'hypertension et améliorait la fonction endothéliale chez des sujets souffrant d'hypertension systolique ([Coughlan et al., 2007](#); [Toprak & Yigitaslan, 2019](#)). Plusieurs études impliquant des modèles animaux ont confirmé que les méthodes de traitement visant à réduire les niveaux d'AGE diminuaient

également la pression artérielle, ce qui prouve à nouveau le rôle des AGE dans l'hypertension ([Lerman et al., 2005](#)).

Un certain nombre d'AGE spécifiques, tels que l'argpyrimidine, le glycolaldéhyde-pyridine, la CML et la CEL ont été associés à l'hypertension artérielle et à l'athérosclérose. En outre, des études in vitro sur les AGE indiquent que les changements induits par les AGE dans le fonctionnement des protéines correspondent à ceux typiques de l'hypertension et de l'athérosclérose ([Mirmiran et al., 2018](#)). Ces complications comprennent le dysfonctionnement endothélial, l'altération du métabolisme du Ca²⁺, l'augmentation de l'OS, l'inflammation et les altérations des voies de signalisation cellulaire.

III.5. Modifications des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Il y a plus de 100 ans, Nikolai Anitschkow a suggéré qu'un taux élevé de TC dans le sang entraînait un dépôt de cholestérol dans l'intima artérielle, conduisant finalement à l'athérosclérose. Il a ensuite été établi que l'accumulation de lipides dans les cellules des vaisseaux n'était pas liée au taux de TC, mais à un taux élevé de LDL-C, ce type de cholestérol ayant un effet athérogène ("[Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalutow, translated by Mary Z. Pelias, 1913," 1983](#)). Une association positive a été observée entre les propriétés athérogènes du sang et les niveaux de lipides modifiés dans le plasma, résultant d'un déséquilibre entre les niveaux de LDL) modifiées et les lipoprotéines de haute densité (HDL), ces dernières ayant des propriétés athéroprotectrices ([Linton et al., 2000](#); [Summerhill et al., 2019](#)).

Selon la théorie lipidique de l'athérosclérose, le cholestérol sérique est principalement transporté vers les cellules artérielles par les LDL. L'accumulation intracellulaire de lipides est donc principalement déterminée par les niveaux de LDL dans le sérum. Le cholestérol non estérifié ou "libre" représente près de 50 % du poids des particules LDL, ce qui les rend beaucoup plus riches en cholestérol libre que les autres particules de lipoprotéines plasmatiques. Cependant, tous les types de LDL ne sont pas athérogènes ([Feingold et al., 2000](#)). Par exemple, le LDL-C natif n'est pas associé à la lipidose intimale, tandis que d'autres sous-fractions LDL sont susceptibles de subir diverses modifications athérogènes telles que la désialylation, la modification la plus précoce et la plus courante observée dans le sang des sujets atteints d'athérosclérose ([Orekhov et al., 2015](#)), voir (Fig. III.2).

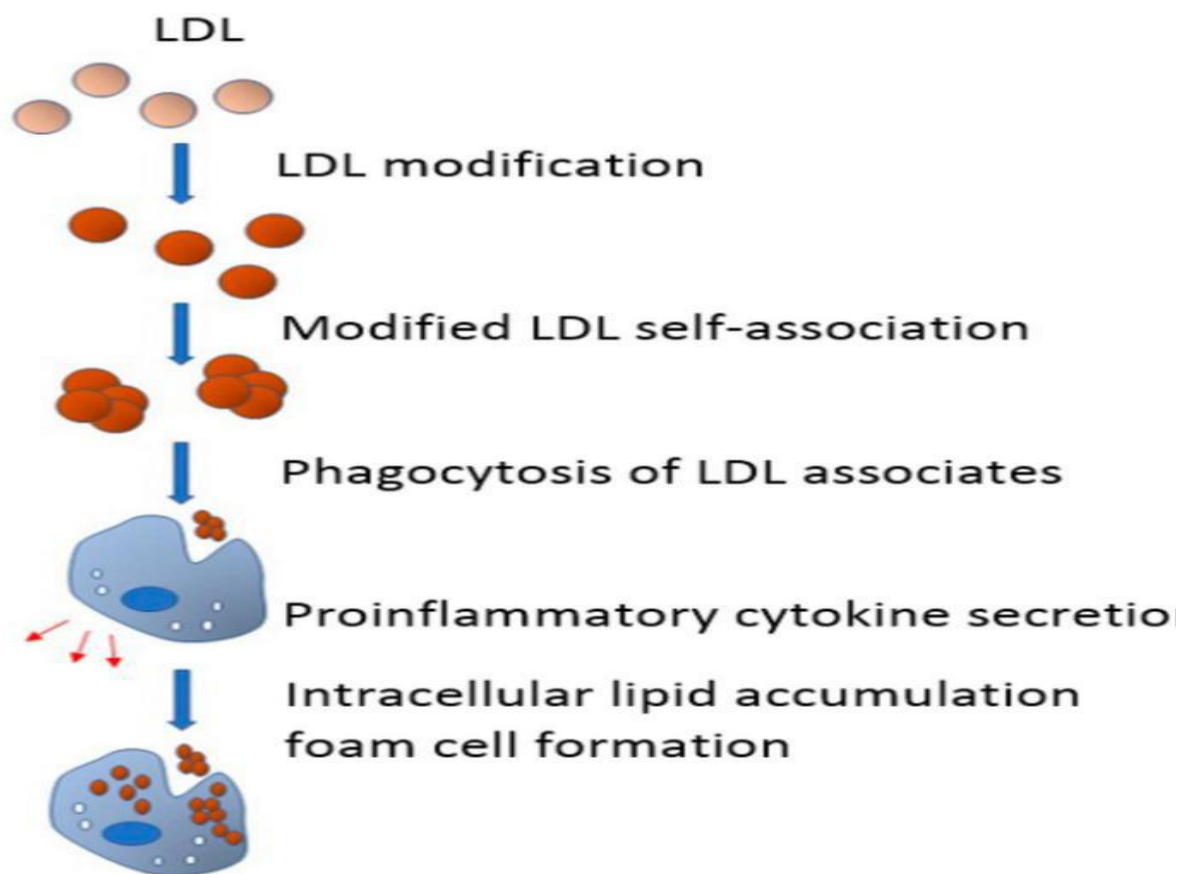


Figure III.2. Dans le flux sanguin, les lipoprotéines de basse densité (LDL) subissent de multiples modifications et acquièrent des propriétés athérogènes ([Poznyak et al., 2023](#)).

Les particules LDL modifiées ont tendance à former des auto-associations qui, à leur tour, favorisent la phagocytose des cellules artérielles sous-endothéliales. La phagocytose déclenche une réponse pro-inflammatoire et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires favorisent, voire provoquent, l'accumulation de lipides intracellulaires, ce qui conduit à la formation de cellules spumeuses ([Poznyak et al., 2023](#)).

L'acide sialique est un composant important des LDL natives. Il s'agit d'un hydrate de carbone présent dans les gangliosides et à l'extrémité des chaînes de sucre biantennaires de l'apoB. Après la désialylation, le galactose - un résidu monosaccharidique - devient terminal et exposé à l'extérieur, car il précède l'acide sialique dans la chaîne glucidique ([Orehhov et al., 2014](#); [Schnaar et al., 2014](#)). Cela permet d'isoler les particules LDL désialylées des LDL totales en utilisant l'agglutinine I de *Ricinus communis* (RCA120) qui est très similaire au galactose terminal. Une fois les fractions désialylées et sialylées des LDL isolées des LDL totales, il est devenu possible de révéler les multiples différences physicochimiques entre ces fractions ([Bartlett & Stanley, 1998](#)). L'étude a montré que les sujets atteints de maladie coronarienne présentaient des taux de LDL désialylées dans le sang 1,5 à 6 fois plus élevés, représentant jusqu'à 60 % des LDL totales,

par rapport aux témoins sains. Il convient de noter qu'une certaine quantité de LDL désialylées (environ 5 à 10 % des LDL totales) peut être observée dans le sang de personnes en bonne santé ([Ruelland et al., 1993](#)). En outre, plusieurs autres modifications chimiques et physiques des LDL suivent la désialylation. Cette séquence de modifications comprend la diminution de la taille des particules, l'augmentation de la charge électrique négative et de la densité, la perte de lipides et l'oxydation (c'est-à-dire l'augmentation du cholestérol lié de manière covalente à l'apoB ([E. A. Ivanova et al., 2017](#))).

III.6. L'inflammation dans L'athérosclérose

Le concept de l'implication de l'inflammation dans la pathogenèse de l'athérosclérose existe depuis les années 1800, à partir d'observations pathologiques sentinelles faites par Rudolf Virchow, Karl Rokitansky et d'autres. Notre compréhension du rôle complexe joué par les médiateurs immunitaires et inflammatoires dans l'initiation et la progression de l'athérosclérose a considérablement évolué au cours des années qui ont suivi, et aujourd'hui, une compréhension radicalement différente de ces processus a conduit à des avancées dans les approches diagnostiques et pronostiques ([Wong et al., 2012](#)).

L'inflammation représente le système primordial de détection et d'alarme de l'organisme visant à contenir et à éliminer les toxines étrangères et les agents pathogènes microbiens. Ces dernières années, l'inflammation chronique a été reconnue comme un facteur contribuant au développement de nombreuses maladies chroniques, y compris les maladies CVD, qui touchent largement la population générale. Le développement de la plaque d'athérosclérose est l'une de ces maladies liées à l'inflammation. La réponse inflammatoire de l'hôte et la mobilisation des médiateurs cellulaires et solubles qui en résulte sont essentielles dans les réponses immunitaires innées et cruciales pour la défense de l'hôte contre les infections et pour minimiser ou réparer les lésions tissulaires ; cependant, face à une inflammation persistante et incessante, l'initiation, la progression et les caractéristiques dégénératives des maladies chroniques telles que l'athérosclérose native ou la vasculopathie des troubles auto-immuns tels que la polyarthrite rhumatoïde (PR) peuvent survenir. Grâce à des recherches constantes, il est devenu de plus en plus évident ces dernières années que l'inflammation est un mécanisme central impliqué dans l'ensemble du cycle de vie de l'athérosclérose ([Wong et al., 2012](#)).

De multiples niveaux de preuve, depuis les modèles expérimentaux et l'évaluation histopathologique des tissus humains jusqu'aux biomarqueurs systémiques et aux associations épidémiologiques ou cliniques, nous ont permis de mieux comprendre que l'inflammation et l'athérosclérose sont étroitement liées. Les sources de données et d'informations qui sous-tendent

l'évolution de nos connaissances sur l'athérosclérose et l'inflammation sont nécessairement complexes et d'origines multiples, ce qui reflète les interactions biologiques complexes d'un tel processus pathologique. Même en tenant compte de nos conclusions de longue date sur les processus inflammatoires dans la maladie, de nouvelles directions de recherche continuent à nous faire avancer. Étant donné la nature multifactorielle de l'athérosclérose, les preuves nécessaires à la compréhension de la maladie et à l'amélioration du diagnostic clinique, de la prise en charge et de la prévention sont nécessairement multiples ([Wong et al., 2012](#)).

III.7. Mécanismes athérogènes des LDL

Les LDL constituent un facteur de risque majeur dans l'initiation et la progression des ASCVD ([Ekaterina A Ivanova et al., 2017](#)). Le nombre, la taille et les modifications des LDL jouent un rôle essentiel dans le développement de l'athérosclérose. Nous nous concentrons ici sur deux types de LDL spécifiques, les sLDL et les ox-LDL, qui ont des effets athérogènes importants.

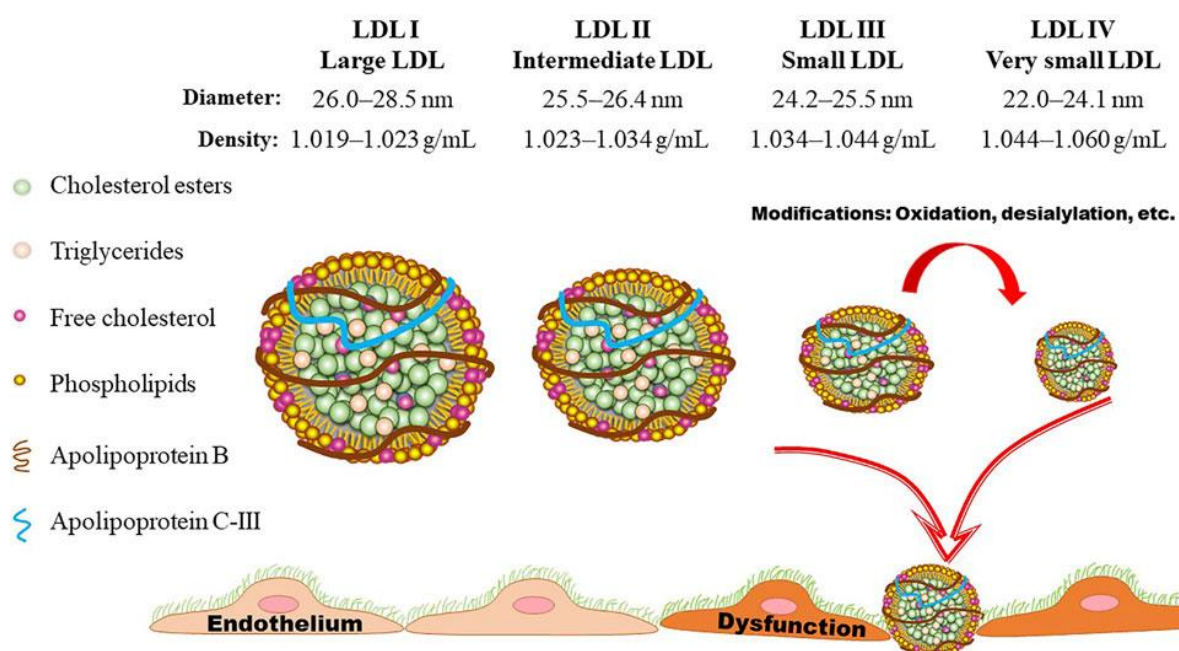


Figure III.3. Sous-classes de LDL ([Qiao et al., 2022](#)).

En fonction du taux de flottation, les particules de LDL peuvent être divisées en quatre sous-classes par ultracentrifugation. L'électrophorèse sur gel en gradient est une autre méthode couramment utilisée pour séparer les sous-classes de LDL en fonction de leur taille, de leur forme et de leur charge électrique. Les particules LDL sont généralement divisées en trois ou quatre sous-classes en fonction de leur taille (diamètre). Actuellement, les LDL III et LDL IV sont

généralement considérées comme de petites LDL denses (sdLDL), dépourvues de composants antioxydants et facilement oxydables, ce qui déclenche l'apparition et la progression des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ([Qiao et al., 2022](#)).

III.7.1. SdLDL dans l'athérosclérose

Comme le montre la figure III.3, la taille des Nombre de particules de LDL (LDL-P) varie de grande à petite, et les sdLDL sont généralement désignées comme des sous-classes de LDL petites et très petites ([Rosenson et al., 2010](#)). Il a été démontré que les sdLDL sont plus athérogènes que les sous-classes de LDL grandes et intermédiaires ([Ekaterina A Ivanova et al., 2017](#); [Nikolic et al., 2013](#)). Des niveaux élevés de sdLDL sont liés à l'athérosclérose dans de nombreuses conditions, telles que l'hyperlipidémie, le syndrome métabolique, le diabète et d'autres troubles ([Cali et al., 2007](#); [Fukushima et al., 2011](#); [Toledo et al., 2006](#)). Par exemple, la proportion de sdLDL peut être utilisée pour prédire l'augmentation de l'épaisseur de l'IMT ainsi que la résistance à l'insuline chez les patients diabétiques ([Gerber et al., 2013](#)). La taille des LDL-P diminue à mesure que la résistance à l'insuline s'aggrave ([Berneis & Krauss, 2002](#); [Garvey et al., 2003](#)). Il convient de noter que les niveaux élevés d'IMT carotidienne et de sdLDL sont corrélés à d'autres facteurs de risque bien connus de CVD, notamment le sexe, l'âge, la génétique, ainsi que des habitudes néfastes pour la santé telles que le tabagisme. En outre, le cholestérol sdLDL serait un meilleur indicateur du risque de CVD que les autres facteurs de risque énumérés ci-dessus ([Shen et al., 2015](#)). La corrélation convaincante entre le cholestérol sdLDL et les maladies cardiovasculaires a été établie dans une étude prospective portant sur 11 419 participants ([Heidenreich et al., 2022](#)). Une autre étude indique également que le cholestérol sdLDL est un meilleur prédicteur de la coronaropathie que le LDL-C ([Ekaterina A Ivanova et al., 2017](#)).

Par rapport aux sous-classes de LDL larges et intermédiaires, les particules sdLDL sont plus athérogènes. La petite taille des sdLDL leur permet de pénétrer facilement dans l'espace sous-endothélial, où elles se lient plus avidement aux glycosaminoglycanes et sont englouties par les macrophages, ce qui favorise la formation de plaques d'athérosclérose ([Sniderman et al., 2019](#)). Par rapport aux LDL-P de grande taille, le temps de circulation plus long des sdLDL offre davantage de possibilités de pénétration dans l'espace sous-endothélial ([Carmena et al., 2004](#); [Ekaterina A Ivanova et al., 2017](#)). In vitro, les particules sdLDL sont plus facilement englouties par les macrophages que les LDL-P plus grandes et moins denses. Les raisons potentielles sont les suivantes : 1) les sdLDL sont plus sensibles à l'oxydation ; 2) les sdLDL ont une capacité de liaison plus forte avec les protéoglycanes situés sur la paroi de l'endothélium. En outre, les taux plasmatiques élevés de sdLDL s'accompagnent généralement de taux réduits de HDL-C et d'apolipoprotéin AI (Apo A-I), et de taux élevés de TG et d'ApoB. Il est bien établi que les HDL

et l'Apo A-I sont athéroprotectrices, tandis que les lipoprotéines contenant des TG et de l'ApoB sont athérogènes ([Diffenderfer & Schaefer, 2014](#); [Zhang et al., 2022](#)).

III.7.2. Ox-LDL dans l'athérosclérose

Les recherches menées au cours des 30 dernières années ont établi que la modification des LDL joue un rôle central dans l'athérogénèse. Bien que la plupart des connaissances aient été rassemblées autour des modifications oxydatives, d'autres mécanismes impliqués dans le développement du trouble sont de mieux en mieux connus. Dans le syndrome métabolique et le diabète, les LDL peuvent être affectées par diverses modifications. Les oxLDL sont des particules qui contiennent des lipides pro-inflammatoires et des adduits protéiques. L'oxLDL est donc hautement athérogène et contribue à la progression de la maladie par divers mécanismes ([Ginsberg et al., 2021](#)).

Plus la quantité de LDL piégée dans le sous-endothélium est élevée, plus la plaque d'athérome évolue rapidement ([Lin et al., 2021](#); [Liu et al., 2021](#); [Rosenson & Underberg, 2013](#)). Il convient de noter que ce n'est qu'après avoir subi des modifications, telles que l'oxydation et la désialylation, que les particules LDL deviennent athérogènes. Il convient de noter que l'ox-LDL est un facteur de risque majeur dans l'athérosclérose ([Ahmadi et al., 2021](#); [Lin et al., 2021](#); [Sona Mitra et al., 2011](#)).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote contribuent de manière importante à l'oxydation des LDL. L'espace sous-endothélial est le site présumé de l'oxydation des LDL ([Matsuura et al., 2008](#)). Les lipides des LDL sont les principales cibles des espèces réactives. La peroxydation des lipides comprend la peroxydation des phospholipides et de l'esters cholestérol (CE) au niveau des moitiés d'acides gras polyinsaturés. Ce processus génère des produits aldéhydes et des métabolites plus réactifs, notamment le malondialdéhyde et le 4-hydroxynoneal, qui sont liés à l'ApoB, à la phosphatidylsérine et à la phosphatidyléthanolamine, par la formation d'adduits avec le résidu lysine de la base de Schiff (([Khatana et al., 2020](#); [Niki & Noguchi, 1997](#)). En général, l'hydroperoxyde de CE 18 :2, l'hydroxyde de CE 18 :2, l'hydroperoxyde de phosphatidylcholine, la cétone, l'ApoB oxydée, la sphingomyéline oxydée et le 7-cétocholestérol sont les principaux composants oxydés de l'ox-LDL ([Khatana et al., 2020](#); [Yoshida & Kisugi, 2010](#)). Les mécanismes d'action de l'oxydation des LDL ont été examinés par différents groupes ([Khatana et al., 2020](#); [Koschinsky & Boffa, 2022](#); [Yoshida & Kisugi, 2010](#)). Une récente étude in vitro suggère que la photo-oxydation sensibilisée par la riboflavine est également un mécanisme potentiel d'oxydation des LDL et que ce processus est critique pour le

développement des CVD ([Yeo & Shahidi, 2021](#)). Toutefois, ce nouveau mécanisme doit être vérifié in vivo à l'avenir.

III.7.2.1. Dysfonctionnement endothélial

Le dysfonctionnement endothélial est un état pathologique dans lequel l'endothélium présente une altération des propriétés anti-inflammatoires, anticoagulantes et de régulation vasculaire. Aujourd'hui, il est considéré comme un événement clé dans le développement de l'athérosclérose. Les OxLDL formés et retenus dans l'espace sous-endothélial activent les ECs par l'induction de molécules d'adhésion à la surface des cellules qui, à leur tour, induisent le roulement et l'adhésion des monocytes et des cellules T du sang. Il est rapporté que les OxLDL induisent l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1), augmentant les propriétés adhésives de l'endothélium d'une manière similaire aux effets des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 bêta ([Frostegård et al., 1991](#)).

Les leucocytes sanguins recrutés migrent dans la tunique intima, guidés par des chimiokines. En effet, les OxLDL stimulent les ECs et les SMCs à sécréter la protéine chimiotactique monocyte-1 (MCP-1) et le facteur stimulant les colonies de monocytes (mCSF) qui induisent le recrutement des monocytes dans la paroi endothéliale ([Catapano et al., 2000](#); [Rajavashisth et al., 1990](#); [Ylä-Herttuala et al., 1991](#)). D'autre part, les OxLDL peuvent être chimiotactiques pour les monocytes et les lymphocytes T (puisque'ils contiennent de la lyso-phosphatidylcholine) et également pour les macrophages ([Quinn et al., 1987](#)).

L'oxyde nitrique (NO) est reconnu comme une importante molécule de protection cardiovasculaire, car il exerce des propriétés vasodilatatrices et inhibe l'adhésion des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium. Le NO est généré dans le système vasculaire par la NO synthase endothéliale (eNOS) ; l'altération de la production et de la sécrétion de NO par les EC est considérés comme l'une des caractéristiques les plus importantes du dysfonctionnement endothélial ([Förstermann & Sessa, 2012](#)).

La production de NO par les EC sont inhibés par les OxLDL, étant donné que ces derniers sont capables d'induire un appauvrissement en cholestérol dans les invaginations de la membrane plasmique appelées cavéoles, ce qui entraîne la translocation de la protéine cavéoline et de la eNOS hors des domaines membranaires, inhibant ainsi l'activité de la eNOS dans les EC ([Blair et al., 1999](#)). Par ailleurs, un autre mécanisme a été proposé pour expliquer l'effet inhibiteur des OxLDL sur la production de NO dans les EC. Il a été rapporté que les OxLDL entraînent une augmentation

du stress oxydatif dans les CE, produisant des quantités significatives de superoxyde, qui inactive chimiquement le NO, formant le peroxynitrite ([Cominacini et al., 2001](#)).

Le récepteur 1 des LDL oxydées de type lectine (LOX-1), identifié comme le récepteur principal des OxLDL dans les CE, est exprimé dans plusieurs conditions pro-inflammatoires et semble jouer un rôle crucial dans le dysfonctionnement endothélial induit par les OxLDL ([Chen et al., 2002](#)). En effet, dans les lésions athérosclérotiques humaines, la surexpression de LOX-1 dans les CE a été rapportée, en particulier au stade précoce de la formation de la plaque ([Kataoka et al., 1999](#)). Il a été observé que le knockdown de LOX-1 inhibe l'expression de MCP-1 dans les CE humaines stimulées par l'OxLDL et que la voie de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) jouerait un rôle critique ([Li & Mehta, 2000](#)). De même, la régulation à la hausse des molécules d'adhésion endothéliales telles que ICAM-1 et VCAM-1 peut être induite par les OxLDL de manière dépendante de LOX-1 et ceci est médié par le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) ([Li et al., 2002](#)). En outre, les effets inhibiteurs des OxLDL sur la production endothéliale de NO ont été associés à la fonction de LOX-1 ([Cominacini et al., 2003](#); [Cominacini et al., 2001](#)). Enfin, il a été proposé que les OxLDL puissent induire la mort des cellules endothéliales par l'activation des voies NF- κ B et AP-1 ([Valente et al., 2014](#)), aggravant ainsi le dysfonctionnement endothélial et favorisant la progression de la plaque d'athérome.

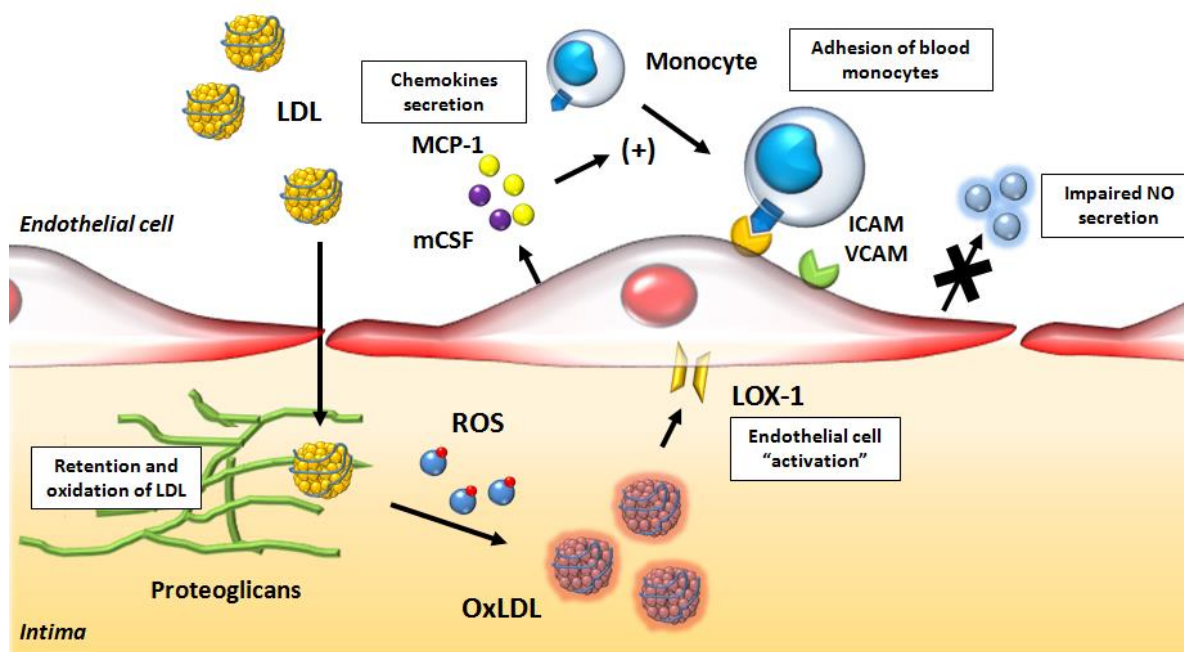


Figure III.4. Rôle de l'OxLDL dans la dysfonction endothéliale ([Leiva et al., 2015](#)).

III.7.2.2. Formation de cellules moussues

Une fois dans la matrice extracellulaire (ECM) sous endothéliale, les monocytes se différencient en macrophages qui expriment plusieurs récepteurs scavenger (SR), le cluster de différenciation 36 (CD36) et LOX-1, ainsi que les récepteurs toll-like (TLR). Il est important de noter que ce changement phénotypique, depuis l'internalisation des LDL natives, se produit à un taux très faible pour expliquer la formation des cellules spumeuses et ce processus est susceptible de subir une régulation à la baisse des récepteurs des LDL. En revanche, les récepteurs scavenger ont une forte affinité pour les OxLDL et ne sont pas régulés, ce qui entraîne une accumulation massive de lipides intracellulaires ([Barbieri et al., 2004](#)), qui aboutit à la formation de cellules spumeuses ([Hansson et al., 2006](#); [Mietus-Snyder et al., 1997](#)). Cette différenciation en macrophages, qui favorise un milieu pro-inflammatoire, fait partie d'un "piège à macrophages", un cercle vicieux qui implique la rétention des cellules, l'oxydation de nouvelles LDL et le recrutement de nouveaux monocytes ([Park, 2014](#)).

Les OxLDL induisent également l'expression d'un certain nombre de gènes associés à l'inflammation dans les macrophages : MCP-1, sérum amyloïde A, céruloplasmine et héméoxigénase-1 ([Liao et al., 1993](#)). De plus, l'activation des macrophages induit la libération de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1- β , facteur de nécrose tumorale), de ROS et de métalloprotéases, qui sont associées à la progression de l'inflammation ([Hansson et al., 2006](#)).

Les OxLDL internalisés fournissent des lipides oxydés qui servent de ligands à la voie récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- γ), régulant l'expression de CD36, ce qui facilite à son tour l'internalisation d'un plus grand nombre d'OxLDL ([Nagy et al., 1998](#); [Tontonoz et al., 1998](#)). Cette internalisation active le macrophage, induisant la sécrétion de cytokines qui recrutent les cellules immunitaires dans l'intima et la sécrétion des enzymes myéloperoxydase et 12/15-lipoxigénase, dont on pense qu'elles participent à l'oxydation des nouvelles LDL, augmentant ainsi le pool local d'OxLDL ([Carr et al., 2000](#); [Cyrus et al., 1999](#)). En outre, l'internalisation des OxLDL par le CD36 semble induire l'inhibition de la migration des macrophages, favorisant l'étalement cellulaire et l'activation de la kinase d'adhésion focale, dans un processus médié par les kinases src et le stress oxydatif ([Park et al., 2009](#)). En outre, l'interaction OxLDL-CD36 induit la perte de la polarisation cellulaire dans les macrophages, un processus essentiel à la migration cellulaire ([Park et al., 2012](#)). Ainsi, les preuves suggèrent que les OxLDL participent non seulement à la différenciation des monocytes et à l'activation des macrophages, mais aussi à la rétention des macrophages.

Comme mentionné, réception de LDL oxydées de type lectine 1 (LOX-1) est l'un des SR exprimés dans les macrophages et lorsqu'il se produit sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires, d'OxLDL ou d'autres stimuli, l'absorption d'OxLDL augmente de manière significative, favorisant la formation de cellules spumeuses (Pirillo *et al.*, 2013; Schaeffer *et al.*, 2009). L'accumulation d'OxLDL peut conduire à l'apoptose ou à la nécrose des cellules spumeuses, formant des débris cellulaires déposés au cœur de la plaque d'athérome et contribuant à la progression de l'inflammation.

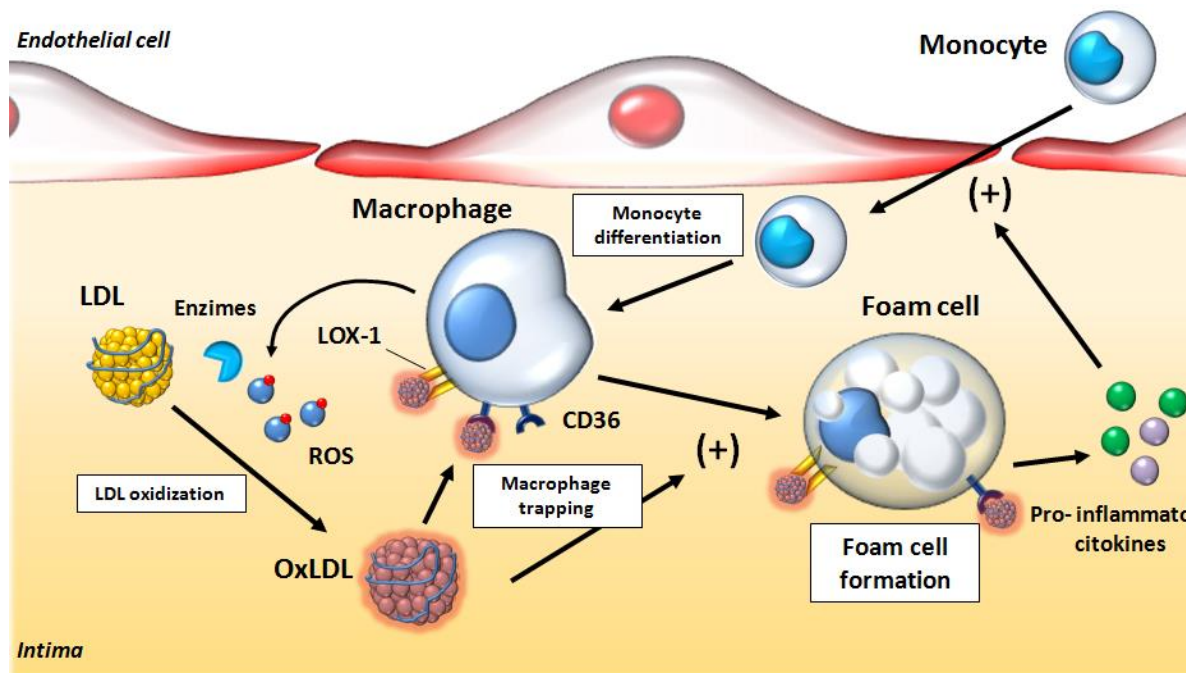


Figure III.5. Rôle de l'OxLDL dans la formation des cellules spumeuses (Leiva *et al.*, 2015).

III.7.2.3. Migration et prolifération des cellules musculaires lisses

La migration et la prolifération focale subséquente des CML dans la tunique intima sont parmi les caractéristiques du phénomène athéromateux et jouent un rôle critique dans celui-ci. Les CML migrent de la tunique moyenne vers l'espace sous-endothélial, où elles prolifèrent en réponse à des facteurs de croissance. La prolifération des CML peut être stimulée par les OxLDL, car ces particules augmentent l'expression et la sécrétion du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) (Kohno *et al.*, 1998; Stiko-Rahm *et al.*, 1992) par les EC et les macrophages. D'autre part, l'OxLDL induit également la sécrétion d'une variété d'autres facteurs de croissance et de leurs récepteurs : le facteur de

croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) et le facteur de croissance épidermique (EGF), qui ont tous des effets mitogènes induisant la prolifération des CML ([S. Mitra et al., 2011](#)).

Il a également été démontré que l'OxLDL induit des changements directement dans les SMCs. L'OxLDL augmente la migration et entraîne des changements dans le phénotype des SMCs, ce qui les amène à produire de grandes quantités d'ECM ([Shen et al., 2001](#)). La production de collagène interstitiel et d'élastine conduit à la construction d'une chape fibreuse qui recouvre la plaque d'athérosclérose en développement, formant un " noyau nécrotique " contenant des cellules spumeuses, des débris cellulaires, des lipides extracellulaires et des enzymes lysosomales ([Maiolino et al., 2013](#)). Ainsi, les OxLDL participent à l'expansion de la taille de la lésion athéroscléreuse.

Les OxLDL induisent également l'expression de LOX-1 dans les SMCs et il a été récemment proposé que plusieurs des effets nommés des OxLDL soient médiés par LOX-1 ([S. Mitra et al., 2011](#)). Un autre effet important médié par LOX-1 est l'augmentation de la production de ROS induite par les OxLDL dans les SMCs, qui peut induire la mort cellulaire, contribuant ainsi à l'instabilité et à la rupture de la plaque au stade final de l'athérosclérose ([Hsieh et al., 2001](#)). Dans l'ensemble, les preuves suggèrent que les OxLDL jouent un rôle crucial dans l'instabilité de la plaque et, par conséquent, dans le développement de ses complications.

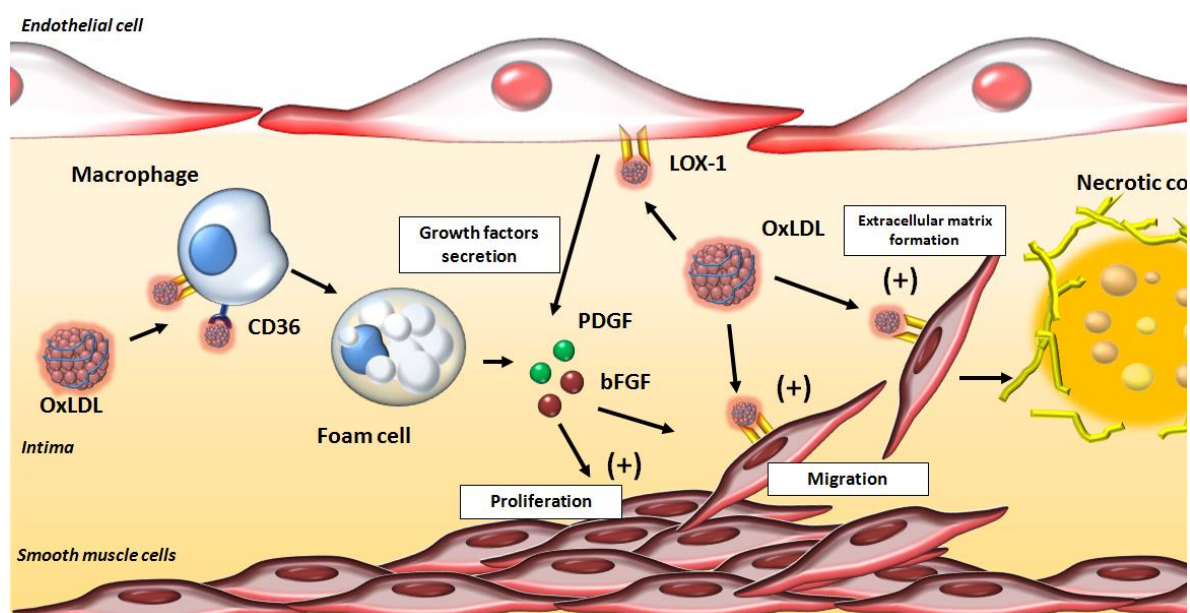


Figure III.6. Rôle de l'OxLDL dans la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ([Leiva et al., 2015](#)).

III.7.2.4. Rôle de l'OxLDL dans la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses.

Les plaquettes jouent un rôle important dans le développement de la plaque d'athérosclérose, en particulier après la rupture de la plaque, où elles favorisent la formation de thrombus. L'OxLDL est également impliqué dans ce processus. L'altération de la production endothéliale de NO par les OxLDL a été associée à une augmentation de la sécrétion de prostaglandines et donc de l'agrégation plaquettaire ([Maiolino et al., 2013](#)). Le CD36 est exprimé dans les plaquettes au repos et son interaction avec l'OxLDL a été impliquée dans l'activation des plaquettes, comme en témoignent l'expression de la sélectine P et l'activation de l'intégrine α IIb β 3 ([Podrez et al., 2007](#)).

Les OxLDL semblent induire un état hyperactif chez les plaquettes, car lorsqu'elles sont cultivées avec des OxLDL, elles montrent une plus grande sensibilité à l'activateur plaquettaire classique ADP, dans un processus médié par les membres de la famille Jun N-terminal Kinase (JNK) et Vav ([Chen et al., 2008](#); [Chen et al., 2011](#)). L'OxLDL est capable de promouvoir un changement de forme et une activation rapide des plaquettes par l'action des voies de signalisation des kinases Src et des kinases Rho ([Wraith et al., 2013](#)). Les effets de l'OxLDL sur les plaquettes pourraient également expliquer d'autres phénomènes pro-athérogènes. Les plaquettes exposées à l'OxLDL libèrent des chimiokines qui favorisent le développement de l'athérosclérose ([Siegel-Axel et al., 2008](#)) et promeuvent le dysfonctionnement endothélial et la formation de cellules spumeuses ([Curtiss et al., 1987](#); [Daub et al., 2010](#)).

LOX-1 est exprimée dans les plaquettes une fois qu'elles sont activées ([Chen et al., 2001](#)), où elle contribue à l'internalisation des OxLDL avec CD36. Comme LOX-1 est capable de se lier aux phospholipides anioniques présents à la surface des plaquettes activées, il a été proposé que LOX-1 endothélial soit le médiateur de l'adhésion des plaquettes aux EC ([Pirillo et al., 2013](#)). En effet, la liaison des plaquettes à LOX-1 augmente la libération d'endothéline-1 (ET-1) par les EC ([Kakutani et al., 2000](#)) et induit l'inactivation oxydative du NO dans les EC ([Cominacini et al., 2003](#)), ce qui suggère que LOX-1 participe au dysfonctionnement endothélial également par l'intermédiaire des plaquettes activées. Ainsi, les OxLDL semblent jouer un rôle central dans le comportement pro-athérosclérotique des plaquettes activées.

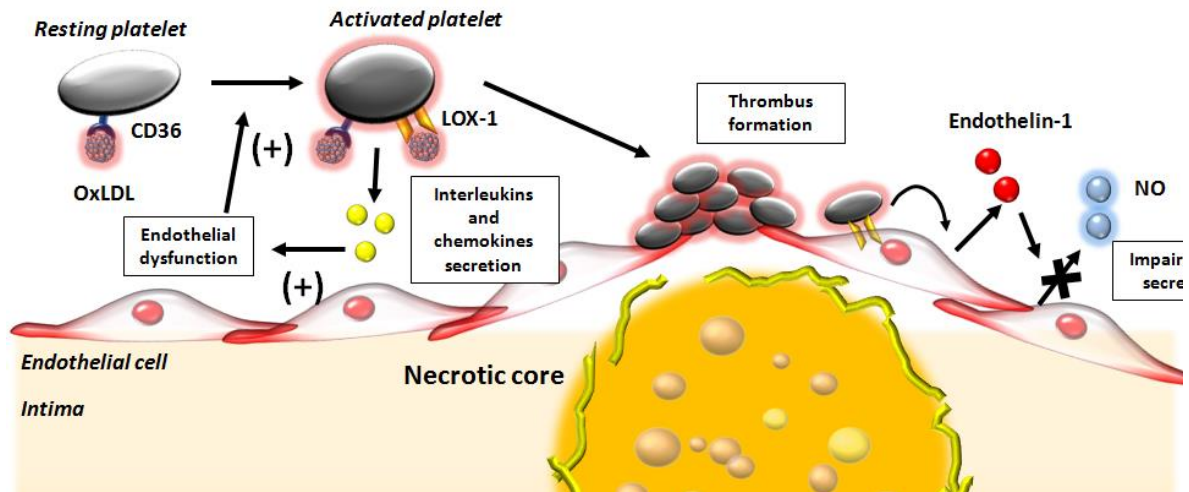


Figure III.7. Rôle de l'OxLDL dans la fonction pro-athérosclérotique des plaquettes (Leiva et al., 2015).

Le taux plasmatique d'ox-LDL est positivement associé à la gravité des maladies cardiovasculaires, ce qui suggère que l'ox-LDL est un biomarqueur précieux des maladies cardiovasculaires (Ekaterina A Ivanova et al., 2017). Actuellement, plusieurs techniques immunologiques à haute sensibilité et reproductibilité ont été développées pour mesurer l'ox-LDL (Fang et al., 2002; Kohno et al., 2000). Les méthodes utilisant des anticorps qui se lient spécifiquement aux composants oxydés des LDL sont sûres d'améliorer l'efficacité et la précision de la détection de l'ox-LDL. Cependant, ces méthodes sont différentes dans leur principe et leurs procédures opérationnelles. Des résultats controversés peuvent être obtenus avec des méthodes de détection différentes (Itabe & Ueda, 2007).

III.8. Glycation et L'athérosclérose

Des études cliniques ont révélé des niveaux élevés d'AGE sur les LDL de patients diabétiques par rapport à des témoins sains. Les AGE s'accumulent sur les protéines intimes à longue durée de vie avec le vieillissement. Ce processus est accéléré par le diabète. Une réaction non enzymatique se produit entre le glucose et les protéines/lipoprotéines de la paroi artérielle dans le diabète, ce qui accélère le développement de l'athérosclérose (Luevano-Contreras & Chapman-Novakofski, 2010). La glycémie et la durée d'exposition sont les principaux facteurs déterminant le degré de glycation non enzymatique. Bien que cette réaction se produise chez tous les sujets, les personnes atteintes de diabète sucré présentent les effets les plus néfastes (Perrot et al., 2020; Vlassara & Uribarri, 2014). En outre, les niveaux d'AGE-apoB sont jusqu'à quatre fois plus élevés

chez les diabétiques. Une fois générés, les adduits AGE-protéines sont pratiquement irréversibles ([Soran & Durrington, 2011](#)).

L'exposition à long terme à des niveaux élevés de glucose dans le sang a été reconnue comme le principal facteur conduisant à des complications chez les patients diabétiques. L'hyperglycémie déclenche de nombreux changements dans les tissus artériels qui peuvent favoriser l'athérogenèse. Les principaux mécanismes pathologiques responsables de la majorité des complications vasculaires chez les animaux et les humains atteints de diabète sont la glycation non enzymatique interdépendante des protéines et des lipides, et l'OS ([Abidi et al., 2018](#)).

Conclusion

Conclusion

Nous concluons que des nombreuses sources de données impliquent les sucres ajoutés plus que les graisses saturées comme étiologiques dans CVD. Alors, le parti pris de longue date contre les aliments riches en graisses saturées devrait être remplacé par la recommandation d'un régime alimentaire composé d'aliments sains. Quelles mesures pourraient modifier ce préjugé ? Nous suggérons les mesures suivantes :

1) Mieux faire comprendre au public que de nombreux aliments (par exemple, les produits laitiers entiers) qui jouent un rôle important dans le respect des recommandations alimentaires et nutritionnelles peuvent également être riches en graisses saturées.

2) Sensibiliser le public au fait que les régimes pauvres en glucides et riches en graisses saturées, qui sont populaires pour gérer le poids corporel, peuvent également améliorer les paramètres des maladies métaboliques chez certains individus, mais souligner que les effets sur la santé des glucides alimentaires - tout comme ceux des graisses saturées - dépendent de la quantité, du type et de la qualité des glucides, des sources alimentaires, du degré de transformation, etc.

3) Passer du paradigme actuel qui met l'accent sur la teneur en graisses saturées des aliments comme facteur clé de la santé à un paradigme centré sur des aliments traditionnels spécifiques, afin que les nutritionnistes, les diététiciens et le public puissent facilement identifier les sources saines de graisses saturées.

4) Encourager les comités chargés de formuler des recommandations basées sur les macronutriments à traduire ces recommandations en modèles alimentaires appropriés, culturellement sensibles et adaptés aux différentes populations.

En plus de l'éducation thérapeutique du patient par le sevrage tabagique, une activité physique régulière, la gestion du stress, une bonne adhésion au traitement, une utilisation judicieuse du système de soins et une aide à la réinsertion professionnelle.

Cependant, nous conseillons de poursuivre les recherches et d'étudier d'autres mécanismes physiopathologiques et traitements concernant cette hypothèse en raison de sa complexité.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

- Abidi, M., Khan, M. S., Ahmad, S., Kausar, T., Nayeem, S. M., Islam, S., Ali, A., Alam, K., & Moinuddin. (2018). Biophysical and biochemical studies on glycooxidatively modified human low density lipoprotein. *Arch Biochem Biophys*, 645, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.02.019>
- Ahmad, Z., Banerjee, P., Hamon, S., Chan, K. C., Bouzelmat, A., Sasiela, W. J., Porady, R., Mellis, S., Dansky, H., Gipe, D. A., & Dunbar, R. L. (2019). Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation*, 140(6), 470-486. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039107>
- Ahmadi, A., Panahi, Y., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). Antidiabetic drugs and oxidized low-density lipoprotein: A review of anti-atherosclerotic mechanisms. *Pharmacological Research*, 172, 105819.
- Ahmed, S., Cannon, C. P., Murphy, S. A., & Braunwald, E. (2006). Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *European heart journal*, 27(19), 2323-2329.
- Akinyanju, P. A., Qureshi, R. U., Salter, A. J., & Yudkin, J. (1968). Effect of an "atherogenic" diet containing starch or sucrose on the blood lipids of young men. *Nature*, 218(5145), 975-977. <https://doi.org/10.1038/218975a0>
- Al-Mallah, M. H., Hatahet, H., Cavalcante, J. L., & Khanal, S. (2009). Low admission LDL-cholesterol is associated with increased 3-year all-cause mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*, 16(3), 227-233.
- Alajbegovic, S., Metelko, Z., Alajbegovic, A., Suljic, E., & Resic, H. (2003). Hyperglycemia and acute myocardial infarction in a nondiabetic population. *Diabetologia croatica*, 32(4), 169-174.
- Albrink, M. J., Meigs, J. W., & Man, E. B. (1961). Serum lipids, hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*, 31, 4-23. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(61\)90220-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(61)90220-0)
- Alexandridis, G., Pappas, G. A., & Elisaf, M. S. (2000). Rhabdomyolysis due to combination therapy with cerivastatin and gemfibrozil. *Am J Med*, 109(3), 261-262. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00514-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00514-3)
- Alsheikh-Ali, A. A., Kuvin, J. T., & Karas, R. H. (2004). Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol*, 94(7), 935-938. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.033>
- Amarenco, P., Bogousslavsky, J., Callahan, A., 3rd, Goldstein, L. B., Hennerici, M., Rudolph, A. E., Sillensen, H., Simunovic, L., Szarek, M., Welch, K. M., & Zivin, J. A. (2006). High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 355(6), 549-559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061894>
- Amgen, I. (2015). Repatha (Evolocumab) injection [Full prescribing information]. *Thousand Oaks, U.S. License Number 1080*. https://doi.org/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125522s0141b1.pdf
- Anderson, K. M., Castelli, W. P., & Levy, D. (1987). Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *Jama*, 257(16), 2176-2180.
- Antoniou, T., Zheng, H., Singh, S., Juurlink, D. N., Mamdani, M. M., & Gomes, T. (2014). Statins and the risk of herpes zoster: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*, 58(3), 350-356. <https://doi.org/10.1093/cid/cit745>

- Arasteh, A., Farahi, S., Habibi-Rezaei, M., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2014). Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. *J Diabetes Metab Disord*, *13*, 49. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-13-49>
- Arif, M., & Vahrman, J. (1975). Skin eruption due to clofibrate. *The Lancet*, *306*(7946), 1202.
- Armitage, J., Bowman, L., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., Haynes, R., Parish, S., Peto, R., & Collins, R. (2010). Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*, *376*(9753), 1658-1669. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60310-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60310-8)
- Arora, S. K., & McFarlane, S. I. (2005). The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutrition & metabolism*, *2*(1), 1-9.
- Ascherio, A., Rimm, E. B., Giovannucci, E. L., Spiegelman, D., Meir, S., & Willett, W. C. (1996). Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *Bmj*, *313*(7049), 84-90.
- Athyros, V. G., Papageorgiou, A. A., Mercouris, B. R., Athyrou, V. V., Symeonidis, A. N., Basayannis, E. O., Demetriadis, D. S., & Kontopoulos, A. G. (2002). Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. *Current medical research and opinion*, *18*(4), 220-228.
- Balogh, M., Kahn, H. A., & Medalie, J. H. (1971). Random repeat 24-hour dietary recalls. *The American journal of clinical nutrition*, *24*(3), 304-310.
- Barbieri, S. S., Cavalca, V., Eligini, S., Brambilla, M., Caiani, A., Tremoli, E., & Colli, S. (2004). Apocynin prevents cyclooxygenase 2 expression in human monocytes through NADPH oxidase and glutathione redox-dependent mechanisms. *Free Radic Biol Med*, *37*(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.020>
- Bartlett, A. L., & Stanley, K. K. (1998). All low density lipoprotein particles are partially desialylated in plasma. *Atherosclerosis*, *138*(2), 237-245. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00288-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00288-8)
- Bartolucci, A. A., Tendera, M., & Howard, G. (2011). Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *The American journal of cardiology*, *107*(12), 1796-1801.
- Barua, R. S., & Ambrose, J. A. (2013). Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *33*(7), 1460-1467. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300154>
- Basu, S., Yoffe, P., Hills, N., & Lustig, R. H. (2013). The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One*, *8*(2), e57873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057873>
- Benson, K., & Hartz, A. J. (2000). A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine*, *342*(25), 1878-1886.
- Berger, S., Raman, G., Vishwanathan, R., Jacques, P. F., & Johnson, E. J. (2015). Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, *102*(2), 276-294.
- Berneis, K. K., & Krauss, R. M. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of lipid research*, *43*(9), 1363-1379.
- Bhatt, S. P., & Dransfield, M. T. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*, *162*(4), 237-251. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.001>

- Bierhaus, A., Hofmann, M. A., Ziegler, R., & Nawroth, P. P. (1998). AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res*, 37(3), 586-600. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00233-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00233-2)
- Birjmohun, R. S., Hutten, B. A., Kastelein, J. J., & Stroes, E. S. (2005). Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(2), 185-197.
- Black, N. (1996). Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *Bmj*, 312(7040), 1215-1218.
- Blackburn, N. J. R., Vulesevic, B., McNeill, B., Cimenci, C. E., Ahmadi, A., Gonzalez-Gomez, M., Ostojic, A., Zhong, Z., Brownlee, M., Beisswenger, P. J., Milne, R. W., & Suuronen, E. J. (2017). Methylglyoxal-derived advanced glycation end products contribute to negative cardiac remodeling and dysfunction post-myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*, 112(5), 57. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0646-x>
- Blair, A., Shaul, P. W., Yuhanna, I. S., Conrad, P. A., & Smart, E. J. (1999). Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J Biol Chem*, 274(45), 32512-32519. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.45.32512>
- Blane, G. F. (1987). Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *The American journal of medicine*, 83(5), 26-36.
- Bogardus Jr, S. T., Concato, J., & Feinstein, A. R. (1999). Clinical epidemiological quality in molecular genetic research: the need for methodological standards. *Jama*, 281(20), 1919-1926.
- Bradford, R. H., Shear, C. L., Chremos, A. N., Dujovne, C., Downton, M., Franklin, F. A., Gould, A. L., Hesney, M., Higgins, J., Hurley, D. P., & et al. (1991). Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 151(1), 43-49. <https://doi.org/10.1001/archinte.151.1.43>
- Braunthal, S., & Brateanu, A. (2019). Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*, 7, 2050312119843700. <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>
- Brouwer, I. A., Wanders, A. J., & Katan, M. B. (2010). Effect of animal and industrial trans fatty acids on HDL and LDL cholesterol levels in humans--a quantitative review. *PLoS One*, 5(3), e9434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009434>
- Bruckdorfer, K. R., Worcester, N. A., & Yudkin, J. (1977). Influence of diet on rat platelet aggregation. *Nutr Metab*, 21 Suppl 1, 196-198. <https://doi.org/10.1159/000176160>
- Bruckert, E., Labreuche, J., Deplanque, D., Touboul, P.-J., & Amarenco, P. (2011). Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 57(2), 267-272.
- Cali, A. M., Zern, T. L., Taksali, S. E., De Oliveira, A. M., Dufour, S., Otvos, J. D., & Caprio, S. (2007). Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state. *Diabetes Care*, 30(12), 3093-3098.
- Calvert, G. D. (1994). A review of observational studies on the relationship between cholesterol and coronary heart disease. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 24(1), 89-91.
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophuis, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca,

- P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., . . . Califf, R. M. (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 372(25), 2387-2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., Rouleau, J. L., Belder, R., Joyal, S. V., Hill, K. A., Pfeffer, M. A., & Skene, A. M. (2004). Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 350(15), 1495-1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>
- Carmena, R., Duriez, P., & Fruchart, J. C. (2004). Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*, 109(23 Suppl 1), Iii2-7. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000131511.50734.44>
- Carr, A. C., McCall, M. R., & Frei, B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(7), 1716-1723. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.7.1716>
- Carson, J. A. S., Lichtenstein, A. H., Anderson, C. A., Appel, L. J., Kris-Etherton, P. M., Meyer, K. A., Petersen, K., Polonsky, T., & Van Horn, L. (2020). Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 141(3), e39-e53.
- Catapano, A. L., Maggi, F. M., & Tragni, E. (2000). Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*, 15(5), 355-363. <https://doi.org/10.1097/00001573-200009000-00008>
- Chapman, M. J., Redfern, J. S., McGovern, M. E., & Giral, P. (2010). Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacology & Therapeutics*, 126(3), 314-345.
- Chavasit, V., Photi, J., Dunkum, P., Krassanairawiwong, T., Ditmetharaj, M., Preecha, S., & Martinez, F. (2020). Evolution of Trans-fatty acid consumption in Thailand and strategies for its reduction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 22(8), 1347-1354. <https://doi.org/10.1111/jch.13921>
- Chen, K., Febbraio, M., Li, W., & Silverstein, R. L. (2008). A specific CD36-dependent signaling pathway is required for platelet activation by oxidized low-density lipoprotein. *Circ Res*, 102(12), 1512-1519. <https://doi.org/10.1161/circresaha.108.172064>
- Chen, K., Li, W., Major, J., Rahaman, S. O., Febbraio, M., & Silverstein, R. L. (2011). Vav guanine nucleotide exchange factors link hyperlipidemia and a prothrombotic state. *Blood*, 117(21), 5744-5750. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-201970>
- Chen, M., Kakutani, M., Naruko, T., Ueda, M., Narumiya, S., Masaki, T., & Sawamura, T. (2001). Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun*, 282(1), 153-158. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4516>
- Chen, M., Masaki, T., & Sawamura, T. (2002). LOX-1, the receptor for oxidized low-density lipoprotein identified from endothelial cells: implications in endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Pharmacol Ther*, 95(1), 89-100. [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00236-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00236-x)
- Chung, S. D., Chen, C. H., Hung, S. H., Lin, H. C., & Wang, L. H. (2015). A population-based study on the association between statin use and sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 152(2), 319-325. <https://doi.org/10.1177/0194599814559382>
- Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterolin steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalатов, translated by Mary Z. Pelias, 1913. (1983). *Arteriosclerosis*, 3(2), 178-182.

- Clouâtre, Y., Leblanc, M., Ouimet, D., & Pichette, V. (1999). Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, *14*(4), 1047-1048. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.4.1047>
- Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A., Livingstone, S. J., Thomason, M. J., Mackness, M. I., Charlton-Menys, V., & Fuller, J. H. (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, *364*(9435), 685-696. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16895-5)
- Collins, R., Reith, C., Emberson, J., Armitage, J., Baigent, C., Blackwell, L., Blumenthal, R., Danesh, J., Smith, G. D., DeMets, D., Evans, S., Law, M., MacMahon, S., Martin, S., Neal, B., Poulter, N., Preiss, D., Ridker, P., Roberts, I., . . . Peto, R. (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, *388*(10059), 2532-2561. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31357-5)
- Cominacini, L., Fratta Pasini, A., Garbin, U., Pastorino, A., Rigoni, A., Nava, C., Davoli, A., Lo Cascio, V., & Sawamura, T. (2003). The platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells. *J Am Coll Cardiol*, *41*(3), 499-507. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02811-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02811-5)
- Cominacini, L., Rigoni, A., Pasini, A. F., Garbin, U., Davoli, A., Campagnola, M., Pastorino, A. M., Lo Cascio, V., & Sawamura, T. (2001). The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem*, *276*(17), 13750-13755. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010612200>
- Committee, A. D. R. A. (1993). Paraesthesia and neuropathy with lipodaemic agents. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*, *12*(2), 6.
- Concato, J., Shah, N., & Horwitz, R. I. (2000). Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *New England Journal of Medicine*, *342*(25), 1887-1892.
- Corcia, P., De Toffol, B., Hommet, C., Autret, A., & JONVILLE-BERA, A. (1999). Severe toxic neuropathy due to fibrates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *66*(3), 410.
- Cordoba, G., Schwartz, L., Woloshin, S., Bae, H., & Gøtzsche, P. C. (2010). Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *Bmj*, *341*, c3920. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3920>
- Coughlan, M. T., Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2007). Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes. *Kidney Int Suppl*(106), S54-60. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002387>
- Culver, A. L., Ockene, I. S., Balasubramanian, R., Olendzki, B. C., Sepavich, D. M., Wactawski-Wende, J., Manson, J. E., Qiao, Y., Liu, S., & Merriam, P. A. (2012). Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Archives of internal medicine*, *172*(2), 144-152.
- Curtiss, L. K., Black, A. S., Takagi, Y., & Plow, E. F. (1987). New mechanism for foam cell generation in atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, *80*(2), 367-373. <https://doi.org/10.1172/jci113081>

- Cyrus, T., Witztum, J. L., Rader, D. J., Tangirala, R., Fazio, S., Linton, M. F., & Funk, C. D. (1999). Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Clin Invest*, *103*(11), 1597-1604. <https://doi.org/10.1172/jci5897>
- Dannel, W. B. (1974). The role of cholesterol in coronary atherogenesis. *Med Clin North Am*, *58*(2), 363-379.
- Daub, K., Seizer, P., Stellos, K., Krämer, B. F., Bigalke, B., Schaller, M., Fateh-Moghadam, S., Gawaz, M., & Lindemann, S. (2010). Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Semin Thromb Hemost*, *36*(2), 146-156. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251498>
- Davidson, M. H., Armani, A., McKenney, J. M., & Jacobson, T. A. (2007). Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol*, *99*(6a), 3c-18c. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.016>
- Davison, K. M., & Kaplan, B. J. (2014). Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis*, *35*(4), 278-282. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000260>
- de Lemos, J. A., Blazing, M. A., Wiviott, S. D., Lewis, E. F., Fox, K. A., White, H. D., Rouleau, J. L., Pedersen, T. R., Gardner, L. H., Mukherjee, R., Ramsey, K. E., Palmisano, J., Bilheimer, D. W., Pfeffer, M. A., Califf, R. M., & Braunwald, E. (2004). Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama*, *292*(11), 1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
- De Lorgeril, M., & Rabaeus, M. (2015). Beyond confusion and controversy, Can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol-lowering with statins? *Journal of Controversies in Biomedical Research*, *1*(1), 67-92.
- De Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Garza, C., Yang, H., & Group, W. M. G. R. S. (2006). Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public health nutrition*, *9*(7), 942-947.
- de Souza, R. J., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A. I., Ha, V., Kishibe, T., Uleryk, E., Budyłowski, P., Schünemann, H., Beyene, J., & Anand, S. S. (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, *351*, h3978. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>
- Deedwania, P., Stone, P. H., Bairey Merz, C. N., Cosin-Aguilar, J., Koylan, N., Luo, D., Ouyang, P., Piotrowicz, R., Schenck-Gustafsson, K., Sellier, P., Stein, J. H., Thompson, P. L., & Tzivoni, D. (2007). Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*, *115*(6), 700-707. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.654756>
- Diabetes, N. I. o., Digestive, & Diseases, K. (2012). *LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Diamond, D. M., & Ravnskov, U. (2015). How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *8*(2), 201-210.
- Diffenderfer, M. R., & Schaefer, E. J. (2014). The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*, *25*(3), 221-226. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000067>

- Dimsdale, J. E., & Herd, J. A. (1982). Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosom Med*, 44(5), 413-430. <https://doi.org/10.1097/00006842-198211000-00004>
- Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., Langendorfer, A., Stein, E. A., Kruyer, W., & Gotto, A. M., Jr. (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama*, 279(20), 1615-1622. <https://doi.org/10.1001/jama.279.20.1615>
- Dreon, D. M., Fernstrom, H. A., Campos, H., Blanche, P., Williams, P. T., & Krauss, R. M. (1998). Change in dietary saturated fat intake is correlated with change in mass of large low-density-lipoprotein particles in men. *Am J Clin Nutr*, 67(5), 828-836. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.828>
- Duan, Y., Gong, K., Xu, S., Zhang, F., Meng, X., & Han, J. (2022). Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 265. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5>
- DuBroff, R. (2018). A reappraisal of the lipid hypothesis. *The American journal of medicine*, 131(9), 993-997.
- Ducimetiere, P., Eschwege, E., Papoz, L., Richard, J. L., Claude, J. R., & Rosselin, G. (1980). Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*, 19(3), 205-210. <https://doi.org/10.1007/bf00275270>
- Dujovne, C. A., Chremos, A. N., Pool, J. L., Schnaper, H., Bradford, R. H., Shear, C. L., Higgins, J., Downton, M., Franklin, F. A., Nash, D. T., & et al. (1991). Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med*, 91(1b), 25s-30s. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90053-z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90053-z)
- Ebrahim, S., Taylor, F., Ward, K., Beswick, A., Burke, M., & Davey Smith, G. (2011). Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>
- The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. (1997). *N Engl J Med*, 336(3), 153-162. <https://doi.org/10.1056/nejm199701163360301>
- Egger, M., Schneider, M., & Smith, G. D. (1998). Meta-analysis Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 316(7125), 140-144.
- Elkeles, R. S. (1969). Insulin and atheroma. *Lancet*, 1(7607), 1211.
- Ellis, C., Wallis, W., & Caruana, M. (1994). Peripheral neuropathy with bezafibrate. *BMJ: British Medical Journal*, 309(6959), 929.
- Esrey, K. L., Joseph, L., & Grover, S. A. (1996). Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: lipid research clinics prevalence follow-up study. *Journal of clinical epidemiology*, 49(2), 211-216.
- Evans, M. A., & Golomb, B. A. (2009). Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*, 29(7), 800-811. <https://doi.org/10.1592/phco.29.7.800>
- Fang, J. C., Kinlay, S., Behrendt, D., Hikita, H., Witztum, J. L., Selwyn, A. P., & Ganz, P. (2002). Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with impaired coronary endothelial function after cardiac transplantation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(12), 2044-2048.

- Feingold, K. R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W. W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J. M., Hofland, J., & Kalra, S. (2000). Endotext [Internet].
- Fellström, B. C., Jardine, A. G., Schmieder, R. E., Holdaas, H., Bannister, K., Beutler, J., Chae, D. W., Chevaile, A., Cobbe, S. M., Grönhagen-Riska, C., De Lima, J. J., Lins, R., Mayer, G., McMahon, A. W., Parving, H. H., Remuzzi, G., Samuelsson, O., Sonkodi, S., Sci, D., . . . Zannad, F. (2009). Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 360(14), 1395-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Borén, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., . . . Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 38(32), 2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- Fernández-Friera, L., Fuster, V., López-Melgar, B., Oliva, B., García-Ruiz, J. M., Mendiguren, J., Bueno, H., Pocock, S., Ibáñez, B., & Fernández-Ortiz, A. (2017). Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), 2979-2991.
- Ferretti, G., Rabini, R. A., Bacchetti, T., Vignini, A., Salvolini, E., Ravaglia, F., Curatola, G., & Mazzanti, L. (2002). Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(5), 2180-2184. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8466>
- Fletcher, R. H., Wagner, E. H., & Fletcher, S. W. (1996). *Clinical Epidemiology: The Essentials*. (3rd ed.), 276 p. <https://books.google.dz/books?id=6wunTWfSIf4C>
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, 33(7), 829-837, 837a-837d. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Foster, G. D., Wyatt, H. R., Hill, J. O., McGuckin, B. G., Brill, C., Mohammed, B. S., Szapary, P. O., Rader, D. J., Edman, J. S., & Klein, S. (2003). A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*, 348(21), 2082-2090. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022207>
- Franc, S., Dejager, S., Bruckert, E., Chauvenet, M., Giral, P., & Turpin, G. (2003). A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*, 17(5-6), 459-465. <https://doi.org/10.1023/b:card.0000015861.26111.ab>
- Frick, M. H., Elo, O., Haapa, K., Heinonen, O. P., Heinsalmi, P., Helo, P., Huttunen, J. K., Kaitaniemi, P., Koskinen, P., & Manninen, V. (1987). Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New England Journal of Medicine*, 317(20), 1237-1245.
- Frick, M. H., Syväne, M., Nieminen, M. S., Kauma, H., Majahalme, S., Virtanen, V., Kesäniemi, Y. A., Pasternack, A., & Taskinen, M.-R. (1997). Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation*, 96(7), 2137-2143.
- Frostegård, J., Haegerstrand, A., Gidlund, M., & Nilsson, J. (1991). Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis*, 90(2-3), 119-126. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(91\)90106-d](https://doi.org/10.1016/0021-9150(91)90106-d)

- Fruchart, J. C. (2017). Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol*, 16(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0602-y>
- Fukushima, Y., Hirayama, S., Ueno, T., Dohi, T., Miyazaki, T., Ohmura, H., Mokuno, H., Miyauchi, K., Miida, T., & Daida, H. (2011). Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 412(15-16), 1423-1427.
- Fuller, J. H., Shipley, M. J., Rose, G., Jarrett, R. J., & Keen, H. (1980). Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*, 1(8183), 1373-1376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92651-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92651-3)
- Gaist, D., Jeppesen, U., Andersen, M., García Rodríguez, L. A., Hallas, J., & Sindrup, S. H. (2002). Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology*, 58(9), 1333-1337. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.9.1333>
- Gaist, D., Rodríguez, L. A., Huerta, C., Hallas, J., & Sindrup, S. H. (2001). Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*, 12(5), 565-569. <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00017>
- Gang, N., Langevitz, P., & Livneh, A. (1999). Relapsing acute pancreatitis induced by re-exposure to the cholesterol lowering agent bezafibrate. *Am J Gastroenterol*, 94(12), 3626-3628. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01621.x>
- Garcia-Palmieri, M. R., Sorlie, P., Tillotson, J., Costas Jr, R., Cordero, E., & Rodriguez, M. (1980). Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. *The American journal of clinical nutrition*, 33(8), 1818-1827.
- Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T., & Kannel, W. B. (1974). Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*, 23(2), 105-111. <https://doi.org/10.2337/diab.23.2.105>
- Gardeazabal, J., Gonzalez, M., Izu, R., Gil, N., Aguirre, A., & Diaz-Perez, J. (1993). Phenofibrate-induced lichenoid photodermatitis. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 9(4), 156-158.
- Garvey, W. T., Kwon, S., Zheng, D., Shaughnessy, S., Wallace, P., Hutto, A., Pugh, K., Jenkins, A. J., Klein, R. L., & Liao, Y. (2003). Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes*, 52(2), 453-462.
- Gast, K. B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J. W., & Dekkers, O. M. (2012). Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*, 7(12), e52036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052036>
- Gerber, P. A., Thalhammer, C., Schmied, C., Spring, S., Amann-Vesti, B., Spinaz, G. A., & Berneis, K. (2013). Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes—a prospective cohort study. *PLoS One*, 8(8), e72763.
- Gillman, M. W., Cupples, L. A., Millen, B. E., Ellison, R. C., & Wolf, P. A. (1997). Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *Jama*, 278(24), 2145-2150.
- Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A., Averna, M., Ference, B. A., Gaudet, D., Hegele, R. A., Kersten, S., Lewis, G. F., Lichtenstein, A. H., Moulin, P., Nordestgaard, B. G., Remaley, A. T., Staels, B., Stroes, E. S. G., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L. S., . . . Catapano, A. L. (2021). Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging

- therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 42(47), 4791-4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
- Gironet, N., Jan, V., Machet, M., Machet, L., Lorette, G., & Vaillant, L. (1998). Chronic radiodermatitis after heart catheterization: the contributing role of ciprofibrate (Lipantor)? *Annales de Dermatologie et de Venereologie*,
- Giugliano, R. P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., Schneider, J., Wang, H., Keech, A., Pedersen, T. R., Sabatine, M. S., Sever, P. S., Robinson, J. G., Honarpour, N., Wasserman, S. M., & Ott, B. R. (2017). Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*, 377(7), 633-643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>
- Glasziou, P., Vandenbroucke, J., & Chalmers, I. (2004). Assessing the quality of research. *Bmj*, 328(7430), 39-41.
- Gómez-Ojeda, A., Jaramillo-Ortíz, S., Wrobel, K., Wrobel, K., Barbosa-Sabanero, G., Luevano-Contreras, C., de la Maza, M. P., Uribarri, J., Del Castillo, M. D., & Garay-Sevilla, M. E. (2018). Comparative evaluation of three different ELISA assays and HPLC-ESI-ITMS/MS for the analysis of N(ε)-carboxymethyl lysine in food samples. *Food Chem*, 243, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.09.098>
- Goran, M. I., Ulijaszek, S. J., & Ventura, E. E. (2013). High fructose corn syrup and diabetes prevalence: a global perspective. *Glob Public Health*, 8(1), 55-64. <https://doi.org/10.1080/17441692.2012.736257>
- Graham, D. J., Staffa, J. A., Shatin, D., Andrade, S. E., Schech, S. D., La Grenade, L., Gurwitz, J. H., Chan, K. A., Goodman, M. J., & Platt, R. (2004). Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Jama*, 292(21), 2585-2590. <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2585>
- Grodstein, F., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Colditz, G. A., Willett, W. C., Rosner, B., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1996). Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 335(7), 453-461.
- Groener, J. B., Oikonomou, D., Cheko, R., Kender, Z., Zemva, J., Kihm, L., Muckenthaler, M., Peters, V., Fleming, T., Kopf, S., & Nawroth, P. P. (2019). Methylglyoxal and Advanced Glycation End Products in Patients with Diabetes - What We Know so Far and the Missing Links. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 127(8), 497-504. <https://doi.org/10.1055/s-0043-106443>
- Grootendorst, D. C., Jager, K. J., Zoccali, C., & Dekker, F. W. (2010). Observational studies are complementary to randomized controlled trials. *Nephron Clinical Practice*, 114(3), c173-c177.
- Gross, L. S., Li, L., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr*, 79(5), 774-779. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.774>
- Group, C. D. P. R. (1975). Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *Jama*, 231, 360.
- Group, E. W. (1981). Guidelines for documentation of epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 114, 609-618.
- Guo, J., Muldoon, M. F., Brooks, M. M., Orchard, T. J., & Costacou, T. (2019). Prognostic Significance of Pulse Pressure and Other Blood Pressure Components for Coronary Artery Disease in Type 1 Diabetes. *Am J Hypertens*, 32(11), 1075-1081. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz099>
- Gupta, M. (2017). *Practical guide to vegetable oil processing*. Elsevier.

- Hallfrisch, J., Ellwood, K. C., Michaelis, O. E. t., Reiser, S., O'Dorisio, T. M., & Prather, E. S. (1983). Effects of dietary fructose on plasma glucose and hormone responses in normal and hyperinsulinemic men. *J Nutr*, *113*(9), 1819-1826. <https://doi.org/10.1093/jn/113.9.1819>
- Hansson, G. K., Robertson, A. K., & Söderberg-Nauclér, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*, *1*, 297-329. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100>
- Hays, J. H., Gorman, R. T., & Shakir, K. M. M. (2002). Results of use of metformin and replacement of starch with saturated fat In diets of patients with type 2 diabetes. *Endocrine Practice*, *8*(3), 177-183. <https://doi.org/https://doi.org/10.4158/EP.8.3.177>
- He, K., Merchant, A., Rimm, E. B., Rosner, B. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2003). Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *Bmj*, *327*(7418), 777-782.
- Heid, E., Samsoen, M., Juillard, J., Eberst, E., & Foussereau, J. (1977). Papulo-vesicular endogenous eruptions induced by methyl dopa and clofibrate (author's transl). *Annales de Dermatologie et de Venereologie*,
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., . . . Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *145*(18), e876-e894. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001062>
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2010). Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*, *340*, c2197. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2197>
- Hite, A. H., Feinman, R. D., Guzman, G. E., Satin, M., Schoenfeld, P. A., & Wood, R. J. (2010). In the face of contradictory evidence: report of the Dietary Guidelines for Americans Committee. *Nutrition*, *26*(10), 915-924. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.08.012>
- Hodel, C. (2002). Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett*, *128*(1-3), 159-168. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00010-3](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00010-3)
- Hokanson, J. E., & Austin, M. A. (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, *3*(2), 213-219.
- Hooper, L., Summerbell, C. D., Higgins, J. P., Thompson, R. L., Capps, N. E., Smith, G. D., Riemersma, R. A., & Ebrahim, S. (2001). Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *Bmj*, *322*(7289), 757-763. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7289.757>
- Hsieh, C. C., Yen, M. H., Yen, C. H., & Lau, Y. T. (2001). Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, *49*(1), 135-145. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00218-2](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00218-2)
- Hu, F. B. (2010). Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr*, *91*(6), 1541-1542. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29622>
- Hu, F. B., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rimm, E., Colditz, G. A., Rosner, B. A., Hennekens, C. H., & Willett, W. C. (1997). Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *New England Journal of Medicine*, *337*(21), 1491-1499.

- Hua, H., Yang, J., Lin, H., Xi, Y., Dai, M., Xu, G., Wang, F., Liu, L., Zhao, T., & Huang, J. (2018). PPAR α -independent action against metabolic syndrome development by fibrates is mediated by inhibition of STAT3 signalling. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(12), 1630-1642.
- Huang, C. Y., Chung, S. D., Kao, L. T., Lin, H. C., & Wang, L. H. (2015). Statin Use Is Associated with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Population-Based Case-Control Study. *Urol Int*, 95(2), 227-232. <https://doi.org/10.1159/000431185>
- Huang, X., Alonso, A., Guo, X., Umbach, D. M., Lichtenstein, M. L., Ballantyne, C. M., Mailman, R. B., Mosley, T. H., & Chen, H. (2015). Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 30(4), 552-559. <https://doi.org/10.1002/mds.26152>
- Hulley, S. B., Cummings, S. R., Browner, W. S., Grady, D., Hearst, N., & Newman, T. B. (2001). Designing clinical research: an epidemiologic approach. In *Designing clinical research: an epidemiologic approach* (pp. 336-336).
- Huptas, S., Geiss, H.-C., Otto, C., & Parhofer, K. G. (2006). Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*, 98(1), 66-69.
- Hurt-Camejo, E. (2020). ANGPTL3, PCSK9, and statin therapy drive remarkable reductions in hyperlipidemia and atherosclerosis in a mouse model. *J Lipid Res*, 61(3), 272-274. <https://doi.org/10.1194/jlr.C120000650>
- Iso, H., Sato, S., Kitamura, A., Naito, Y., Shimamoto, T., & Komachi, Y. (2003). Fat and Protein Intakes and Risk of Intraparenchymal Hemorrhage among Middle-aged Japanese. *American Journal of Epidemiology*, 157(1), 32-39. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf166>
- Iso, H., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Rexrode, K., Hu, F. B., Hennekens, C. H., Colditz, G. A., Speizer, F. E., & Willett, W. C. (2001). Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation*, 103(6), 856-863.
- Itabe, H., & Ueda, M. (2007). Measurement of plasma oxidized low-density lipoprotein and its clinical implications. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 14(1), 1-11.
- Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2017). Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2017). Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 1273042. <https://doi.org/10.1155/2017/1273042>
- Jeanmougin, M., Manciet, J., De Prost, Y., Reygagne, P., Pinquier, L., & Dubertret, L. (1993). Fenofibrate photoallergy. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*,
- Jepsen, P., Johnsen, S. P., Gillman, M. W., & Sørensen, H. T. (2004). Interpretation of observational studies. *Heart*, 90(8), 956-960. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.017269>
- Jones, P. H., & Davidson, M. H. (2005). Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*, 95(1), 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.076>
- Jüni, P., Altman, D. G., & Egger, M. (2001). Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj*, 323(7303), 42-46.
- Kakutani, M., Masaki, T., & Sawamura, T. (2000). A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(1), 360-364. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.360>

- Kang, J. H., Kao, L. T., Lin, H. C., Tsai, M. C., & Chung, S. D. (2015). Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: a population-based study. *J Neurol Sci*, 348(1-2), 89-93. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.11.013>
- Kannel, W. B., Doyle, J. T., Ostfeld, A. M., Jenkins, C. D., Kuller, L., Podell, R. N., & Stamler, J. (1984). Optimal resources for primary prevention of arterosclerotic diseases. Atherosclerosis Study Group. *Circulation*, 70(1), 155A-205A.
- Kanterewicz, E., Sanmartí, R., Riba, J., Trias, I., Autonell, J., & Brugués, J. (1992). Bezafibrate induced rhabdomyolysis. *Ann Rheum Dis*, 51(4), 536-538. <https://doi.org/10.1136/ard.51.4.536>
- Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Moriwaki, H., Murase, T., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., & Kita, T. (1999). Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation*, 99(24), 3110-3117. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.24.3110>
- Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., Forder, P., Pillai, A., Davis, T., Glasziou, P., Drury, P., Kesäniemi, Y. A., Sullivan, D., Hunt, D., Colman, P., d'Emden, M., Whiting, M., Ehnholm, C., & Laakso, M. (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9500), 1849-1861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67667-2)
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*, 2(4), 282-286. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve071>
- Keys, A. (1953). Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp N Y*, 20(2), 118-139.
- Keys, A. (1970). Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*, 41 (Suppl. 1): 1–211. In
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Djordjevic, B. S., Dontas, A. S., Fidanza, F., Keys, M. H., & et al. (1986). The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124(6), 903-915. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480>
- Khatana, C., Saini, N. K., Chakrabarti, S., Saini, V., Sharma, A., Saini, R. V., & Saini, A. K. (2020). Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.
- Kim, C. S., Park, S., & Kim, J. (2017). The role of glycation in the pathogenesis of aging and its prevention through herbal products and physical exercise. *J Exerc Nutrition Biochem*, 21(3), 55-61. <https://doi.org/10.20463/jenb.2017.0027>
- Kinosian, B., Glick, H., Preiss, L., & Puder, K. L. (1995). Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks in men by changes in levels and ratios. *J Investig Med*, 43(5), 443-450.
- Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., Böhm, M., Cleland, J. G., Cornel, J. H., Dunselman, P., Fonseca, C., Goudev, A., Grande, P., Gullestad, L., Hjalmarson, A., Hradec, J., Jánosi, A., Kamenský, G., Komajda, M., Korewicki, J., Kuusi, T., Mach, F., . . . Wikstrand, J. (2007). Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 357(22), 2248-2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>
- Knopp, R. H., d'Emden, M., Smilde, J. G., & Pocock, S. J. (2006). Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 29(7), 1478-1485. <https://doi.org/10.2337/dc05-2415>

- Kodali, D. R. (2014). *Trans fats replacement solutions*. Elsevier.
- Kohno, H., Sueshige, N., Oguri, K., Izumidate, H., Masunari, T., Kawamura, M., Itabe, H., Takano, T., Hasegawa, A., & Nagai, R. (2000). Simple and practical sandwich-type enzyme immunoassay for human oxidatively modified low density lipoprotein using antioxidantized phosphatidylcholine monoclonal antibody and antihuman apolipoprotein-B antibody. *Clinical Biochemistry*, 33(4), 243-253.
- Kohno, M., Yokokawa, K., Yasunari, K., Minami, M., Kano, H., Hanehira, T., & Yoshikawa, J. (1998). Induction by lysophosphatidylcholine, a major phospholipid component of atherogenic lipoproteins, of human coronary artery smooth muscle cell migration. *Circulation*, 98(4), 353-359. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.4.353>
- Koren, M. J., & Hunninghake, D. B. (2004). Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol*, 44(9), 1772-1779. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.053>
- Korporaal, S. J., Van Eck, M., Adelmeijer, J., Ijsseldijk, M., Out, R., Lisman, T., Lenting, P. J., Van Berkel, T. J., & Akkerman, J. W. (2007). Platelet activation by oxidized low density lipoprotein is mediated by CD36 and scavenger receptor-A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(11), 2476-2483. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.150698>
- Koschinsky, M. L., & Boffa, M. B. (2022). Oxidized phospholipid modification of lipoprotein (a): epidemiology, biochemistry and pathophysiology. *Atherosclerosis*, 349, 92-100.
- Krauss, R. M., Blanche, P. J., Rawlings, R. S., Fernstrom, H. S., & Williams, P. T. (2006). Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*, 83(5), 1025-1031; quiz 1205. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1025>
- Kristensen, M. L., Christensen, P. M., & Hallas, J. (2015). The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*, 5(9), e007118. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007118>
- Kumar, R., Khan, A. M., & Chatterjee, P. (2014). Types of observational studies in medical research. *Astrocyte*, 1(2), 154.
- Kursat, S., Alici, T., & Colak, H. B. (2005). A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol*, 64(5), 391-393. <https://doi.org/10.5414/cnp64391>
- Kushi, L. H., Lew, R. A., Stare, F. J., Ellison, C. R., El Lozy, M., Bourke, G., Daly, L., Graham, I., Hickey, N., & Mulcahy, R. (1985). Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland–Boston Diet–Heart Study. *New England Journal of Medicine*, 312(13), 811-818.
- Kuzan, A. (2021). Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomed Rep*, 14(5), 46. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1422>
- Lapidus, L., Bengtsson, C., Blohmé, G., Lindquist, O., & Nyström, E. (1985). Blood glucose, glucose tolerance and manifest diabetes in relation to cardiovascular disease and death in women. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand*, 218(5), 455-462. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1985.tb08874.x>
- LaRosa, J. C., Grundy, S. M., Waters, D. D., Shear, C., Barter, P., Fruchart, J. C., Gotto, A. M., Greten, H., Kastelein, J. J., Shepherd, J., & Wenger, N. K. (2005). Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 352(14), 1425-1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>

- LaRosa, J. C., Hunninghake, D., Bush, D., Criqui, M. H., Getz, G., Gotto Jr, A., Grundy, S. M., Rakita, L., Robertson, R., & Weisfeldt, M. (1990). The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation*, *81*(5), 1721-1733.
- Larsson, S. C., Virtamo, J., & Wolk, A. (2012). Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis*, *221*(1), 282-286.
- Layne, R. D., Sehbai, A. S., & Stark, L. J. (2004). Rhabdomyolysis and renal failure associated with gemfibrozil monotherapy. *Ann Pharmacother*, *38*(2), 232-234. <https://doi.org/10.1345/aph.1D282>
- Lee, M., Saver, J. L., Towfighi, A., Chow, J., & Ovbiagele, B. (2011). Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, *217*(2), 492-498.
- Lee, W., Bindman, J., Ford, T., Glozier, N., Moran, P., Stewart, R., & Hotopf, M. (2007). Bias in psychiatric case-control studies: literature survey. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(3), 204-209.
- Leenutaphong, V., & Manuskiatti, W. (1996). Fenofibrate-induced photosensitivity. *J Am Acad Dermatol*, *35*(5 Pt 1), 775-777.
- Leiva, E., Wehinger, S., Guzmán, L., & Orrego, R. (2015). Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. In K. Sekar Ashok (Ed.), *Hypercholesterolemia* (pp. Ch. 3). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/59375>
- Leosdottir, M., Nilsson, P. M., Nilsson, J.-Å., & Berglund, G. (2007). Cardiovascular event risk in relation to dietary fat intake in middle-aged individuals: data from The Malmö Diet and Cancer Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, *14*(5), 701-706.
- Lerman, L. O., Chade, A. R., Sica, V., & Napoli, C. (2005). Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med*, *146*(3), 160-173. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.05.005>
- Leroy, D. (1990). Photosensitivity induced by fenofibrate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, *7*, 136-137.
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2007). Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, *370*(9602), 1829-1839. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61778-4)
- Li, D., Chen, H., Romeo, F., Sawamura, T., Saldeen, T., & Mehta, J. L. (2002). Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther*, *302*(2), 601-605. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034959>
- Li, D., & Mehta, J. L. (2000). Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, *101*(25), 2889-2895. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.25.2889>
- Liao, F., Andalibi, A., deBeer, F. C., Fogelman, A. M., & Lusis, A. J. (1993). Genetic control of inflammatory gene induction and NF-kappa B-like transcription factor activation in response to an atherogenic diet in mice. *J Clin Invest*, *91*(6), 2572-2579. <https://doi.org/10.1172/jci116495>

- Lin, P., Ji, H.-H., Li, Y.-J., & Guo, S.-D. (2021). Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 679797.
- Ling, P., Zheng, X., Luo, S., Ge, J., Xu, S., & Weng, J. (2021). Targeting angiopoietin-like 3 in atherosclerosis: From bench to bedside. *Diabetes Obes Metab*, 23(9), 2020-2034. <https://doi.org/10.1111/dom.14450>
- Linton, M., Yancey, P., Davies, S., Jerome, W., Linton, E., Song, W., Doran, A., & Vickers, K. (2000). Endotext [Internet].
- Liu, N., Zhang, B., Sun, Y., Song, W., & Guo, S. (2021). Macrophage origin, phenotypic diversity, and modulatory signaling pathways in the atherosclerotic plaque microenvironment. *Vessel Plus*, 5(43), 10.20517.
- Luevano-Contreras, C., & Chapman-Novakofski, K. (2010). Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*, 2(12), 1247-1265. <https://doi.org/10.3390/nu2121247>
- Lupoli, R., Vaccaro, A., Ambrosino, P., Poggio, P., Amato, M., & Di Minno, M. N. (2017). Impact of Vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: a pooled analysis of cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 102(7), 2146-2153. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00342>
- Lustig, R. H. (2010). Fructose: metabolic, hedonic, and societal parallels with ethanol. *J Am Diet Assoc*, 110(9), 1307-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.06.008>
- Maegawa, H., Kobayashi, M., Ishibashi, O., Takata, Y., & Shigeta, Y. (1986). Effect of diet change on insulin action: difference between muscles and adipocytes. *Am J Physiol*, 251(5 Pt 1), E616-623. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1986.251.5.E616>
- Maiolino, G., Rossitto, G., Caielli, P., Bisogni, V., Rossi, G. P., & Calò, L. A. (2013). The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm*, 2013, 714653. <https://doi.org/10.1155/2013/714653>
- Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). (2002). *Jama*, 288(23), 2998-3007. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2998>
- Makita, Z., Radoff, S., Rayfield, E. J., Yang, Z., Skolnik, E., Delaney, V., Friedman, E. A., Cerami, A., & Vlassara, H. (1991). Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 325(12), 836-842. <https://doi.org/10.1056/nejm199109193251202>
- Mann, G. V., Shaffer, R. D., Anderson, R. S., Sandstead, H. H., Prendergast, H., Mann, J. C., Rose, S., Powell-Jackson, J., Moitanik, S., Ol Monah, J., Isaac, S. M., Msangi, O. H., Frank, E., Martin, J., Lane, J., Rasmussen, I., & Dicks, K. (1964). Cardiovascular disease in the masai. *Journal of Atherosclerosis Research*, 4(4), 289-312. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0368-1319\(64\)80041-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0368-1319(64)80041-7)
- Mann, J. I., Appleby, P. N., Key, T. J., & Thorogood, M. (1997). Dietary determinants of ischaemic heart disease in health conscious individuals. *Heart*, 78(5), 450-455.
- Marsh, P. (1991). Implications for Reducing Chronic Disease Risk. 1989. Anon. National Academy Press, National Research Council, 2101 Constitution Avenue, NW, Washington, DC. 749 pp. *American Journal of Alternative Agriculture*, 6(3), 151-151.
- Matsuura, E., Hughes, G. R., & Khamashta, M. A. (2008). Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmunity reviews*, 7(7), 558-566.

- McGEE, D., Reed, D., Stemmerman, G., Rhoads, G., Yano, K., & Feinleib, M. (1985). The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: the Honolulu Heart Program. *International journal of epidemiology*, 14(1), 97-105.
- McGEE, D. L., REED, D. M., YANO, K., KAGAN, A., & TILLOTSON, J. (1984). Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *American Journal of Epidemiology*, 119(5), 667-676.
- Meckling, K. A., O'Sullivan, C., & Saari, D. (2004). Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2717-2723. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031606>
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. D., & Katan, M. B. (2003). Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 77(5), 1146-1155. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>
- Mietus-Snyder, M., Frieria, A., Glass, C. K., & Pitas, R. E. (1997). Regulation of scavenger receptor expression in smooth muscle cells by protein kinase C: a role for oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(5), 969-978. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.5.969>
- Mirmiran, P., Yousefi, R., Mottaghi, A., & Azizi, F. (2018). Advanced glycation end products and risk of hypertension in Iranian adults: Tehran lipid and glucose study. *J Res Med Sci*, 23, 43. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_982_17
- Mitra, S., Deshmukh, A., Sachdeva, R., Lu, J., & Mehta, J. L. (2011). Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *The American journal of the medical sciences*, 342(2), 135-142.
- Mitra, S., Goyal, T., & Mehta, J. L. (2011). Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 25(5), 419-429. <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6341-5>
- Monk, J. P., & Todd, P. A. (1987). Bezafibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs*, 33(6), 539-576. <https://doi.org/10.2165/00003495-198733060-00002>
- Mozaffarian, D. (2016). Natural trans fat, dairy fat, partially hydrogenated oils, and cardiometabolic health: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*, 37(13), 1079-1081. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv595>
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. (2002). *Lancet*, 360(9326), 7-22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09327-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09327-3)
- Muldoon, M. F., Barger, S. D., Ryan, C. M., Flory, J. D., Lehoczky, J. P., Matthews, K. A., & Manuck, S. B. (2000). Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med*, 108(7), 538-546. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00353-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00353-3)
- Muldoon, M. F., Ryan, C. M., Sereika, S. M., Flory, J. D., & Manuck, S. B. (2004). Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med*, 117(11), 823-829. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.041>
- Muller, J. E., Ludmer, P. L., Willich, S. N., Tofler, G. H., Aylmer, G., Klangos, I., & Stone, P. H. (1987). Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 75(1), 131-138.
- Murata, Y., Tani, M., & Amano, M. (1988). Erythema multiforme due to clofibrate. *J Am Acad Dermatol*, 18(2 Pt 1), 381-382. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)80149-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)80149-x)

- N, A. L., & Carbonero, F. (2019). Impact of Maillard reaction products on nutrition and health: Current knowledge and need to understand their fate in the human digestive system. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59(3), 474-487. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1378865>
- Nagpal, T., Sahu, J. K., Khare, S. K., Bashir, K., & Jan, K. (2021). Trans fatty acids in food: A review on dietary intake, health impact, regulations and alternatives. *J Food Sci*, 86(12), 5159-5174. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15977>
- Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J. G., Chen, H., & Evans, R. M. (1998). Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, 93(2), 229-240. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81574-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81574-3)
- Naismith, D. J., Stock, A. L., & Yudkin, J. (1974). Effect of changes in the proportions of the dietary carbohydrates and in energy intake on the plasma lipid concentrations in healthy young men. *Nutr Metab*, 16(5), 295-304. <https://doi.org/10.1159/000175501>
- Nakamura, H., Arakawa, K., Itakura, H., Kitabatake, A., Goto, Y., Toyota, T., Nakaya, N., Nishimoto, S., Muranaka, M., Yamamoto, A., Mizuno, K., & Ohashi, Y. (2006). Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 368(9542), 1155-1163. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69472-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69472-5)
- Newman, T. B., & Hulley, S. B. (1996). Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *Jama*, 275(1), 55-60.
- Niki, E., & Noguchi, N. (1997). Dynamics of oxidation of LDL and its inhibition by antioxidants. *BioFactors*, 6(2), 201-208.
- Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E. R., Mikhailidis, D. P., & Rizzo, M. (2013). Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5(3), 928-948.
- Noakes, M., Foster, P. R., Keogh, J. B., James, A. P., Mamo, J. C., & Clifton, P. M. (2006). Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. *Nutr Metab (Lond)*, 3, 7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-7>
- Nordstrom, C. K., Dwyer, K. M., Merz, C. N. B., Shircore, A., & Dwyer, J. H. (2003). Leisure time physical activity and early atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *The American journal of medicine*, 115(1), 19-25.
- Okuyama, H., Hamazaki, T., Hama, R., Ogushi, Y., Kobayashi, T., Ohara, N., & Uchino, H. (2018). A Critical Review of the Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology*, 101(3-4), 184-218. <https://doi.org/10.1159/000486374>
- Okuyama, H., Hamazaki, T., & Ogushi, Y. (2011). New Cholesterol Guidelines for Longevity (2010). *World Rev Nutr Diet*, 102, 124-136. <https://doi.org/10.1159/000327834>
- Okuyama, H., Langsjoen, P. H., Hamazaki, T., Ogushi, Y., Hama, R., Kobayashi, T., & Uchino, H. (2015). Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(2), 189-199.
- Oliver, M. F., Heady, J. A., Morris, J. N., Cooper, J., Geizerova, H., Gyárfás, I., Green, K. G., Strasser, T., Macfie, W. G., Scott, E., Czukas, M., Duba, J., Ostor, E., Grafnetter, D., Hejil, Z., Piša, Z., Uemura, K., Lamm, G., & Thorp, J. (1978). A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *British Heart Journal*, 40, 1069 - 1118.

- Omura, T., Hisamatsu, S. i., Takizawa, Y., Minowa, M., Yanagawa, H., & Shigematsu, I. (1987). Geographical distribution of cerebrovascular disease mortality and food intakes in Japan. *Social Science & Medicine*, 24(5), 401-407. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(87\)90212-7](https://doi.org/10.1016/0277-9536(87)90212-7)
- Opie, L. H., & Stubbs, W. A. (1976). Carbohydrate metabolism in cardiovascular disease. *Clin Endocrinol Metab*, 5(3), 703-729. [https://doi.org/10.1016/s0300-595x\(76\)80047-3](https://doi.org/10.1016/s0300-595x(76)80047-3)
- Orekhov, A. N., Bobryshev, Y. V., Sobenin, I. A., Melnichenko, A. A., & Chistiakov, D. A. (2014). Modified low density lipoprotein and lipoprotein-containing circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease. *Int J Mol Sci*, 15(7), 12807-12841. <https://doi.org/10.3390/ijms150712807>
- Orekhov, A. N., Sobenin, I. A., Revin, V. V., & Bobryshev, Y. V. (2015). Development of Antiatherosclerotic Drugs on the basis of Natural Products Using Cell Model Approach. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 463797. <https://doi.org/10.1155/2015/463797>
- Organization, W. H. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization.
- Organization, W. H. (2019). *World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*.
- Padala, K. P., Padala, P. R., McNeilly, D. P., Geske, J. A., Sullivan, D. H., & Potter, J. F. (2012). The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 10(5), 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.08.002>
- Palimeri, S., Palioura, E., & Diamanti-Kandarakis, E. (2015). Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8, 415-426. <https://doi.org/10.2147/dms0.S63089>
- Papanikolaou, P. N., Christidi, G. D., & Ioannidis, J. P. (2006). Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *Cmaj*, 174(5), 635-641.
- Park, Y. M. (2014). CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp Mol Med*, 46(6), e99. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.38>
- Park, Y. M., Drazba, J. A., VasANJI, A., Egelhoff, T., Febbraio, M., & Silverstein, R. L. (2012). Oxidized LDL/CD36 interaction induces loss of cell polarity and inhibits macrophage locomotion. *Mol Biol Cell*, 23(16), 3057-3068. <https://doi.org/10.1091/mbc.E11-12-1051>
- Park, Y. M., Febbraio, M., & Silverstein, R. L. (2009). CD36 modulates migration of mouse and human macrophages in response to oxidized LDL and may contribute to macrophage trapping in the arterial intima. *J Clin Invest*, 119(1), 136-145. <https://doi.org/10.1172/jci35535>
- Pedersen, T. R., Faergeman, O., Kastelein, J. J., Olsson, A. G., Tikkanen, M. J., Holme, I., Larsen, M. L., Bendixsen, F. S., Lindahl, C., Szarek, M., & Tsai, J. (2005). High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama*, 294(19), 2437-2445. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2437>
- Perrot, N., Valerio, V., Moschetta, D., Boekholdt, S. M., Dina, C., Chen, H. Y., Abner, E., Martinsson, A., Manikpurage, H. D., Rigade, S., Capoulade, R., Mass, E., Clavel, M. A., Le Tourneau, T., Messika-Zeitoun, D., Wareham, N. J., Engert, J. C., Polvani, G., Pibarot, P., . . . Arsenault, B. J. (2020). Genetic and In Vitro Inhibition of PCSK9 and Calcific

- Aortic Valve Stenosis. *JACC Basic Transl Sci*, 5(7), 649-661. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.004>
- Pfeifle, B., & Ditschuneit, H. (1981). Effect of insulin on growth of cultured human arterial smooth muscle cells. *Diabetologia*, 20(2), 155-158. <https://doi.org/10.1007/bf00262020>
- Pfeifle, B., Ditschuneit, H. H., & Ditschuneit, H. (1980). Insulin as a cellular growth regulator of rat arterial smooth muscle cells in vitro. *Horm Metab Res*, 12(8), 381-385. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996297>
- Phillips, P. S., Haas, R. H., Bannykh, S., Hathaway, S., Gray, N. L., Kimura, B. J., Vladutiu, G. D., & England, J. D. (2002). Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*, 137(7), 581-585. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009>
- Pietinen, P., Ascherio, A., Korhonen, P., Hartman, A. M., Willett, W. C., Albanes, D., & Virtamo, J. (1997). Intake of Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease in a Cohort of Finnish Men: The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *American Journal of Epidemiology*, 145(10), 876-887. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009047>
- Pirillo, A., Norata, G. D., & Catapano, A. L. (2013). LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*, 2013, 152786. <https://doi.org/10.1155/2013/152786>
- Pocock, S. J., Collier, T. J., Dandreo, K. J., de Stavola, B. L., Goldman, M. B., Kalish, L. A., Kasten, L. E., & McCormack, V. A. (2004). Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *Bmj*, 329(7471), 883.
- Podrez, E. A., Byzova, T. V., Febbraio, M., Salomon, R. G., Ma, Y., Valiyaveetil, M., Poliakov, E., Sun, M., Finton, P. J., Curtis, B. R., Chen, J., Zhang, R., Silverstein, R. L., & Hazen, S. L. (2007). Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nat Med*, 13(9), 1086-1095. <https://doi.org/10.1038/nm1626>
- Porta, M. (2008). *A dictionary of epidemiology*. Oxford university press.
- Posner, B. M., Cobb, J. L., Belanger, A. J., Cupples, L. A., D'Agostino, R. B., & Stokes, J. (1991). Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men: the Framingham Study. *Archives of internal medicine*, 151(6), 1181-1187.
- Poulsen, M. W., Andersen, J. M., Hedegaard, R. V., Madsen, A. N., Krath, B. N., Monošík, R., Bak, M. J., Nielsen, J., Holst, B., Skibsted, L. H., Larsen, L. H., & Dragsted, L. O. (2016). Short-term effects of dietary advanced glycation end products in rats. *Br J Nutr*, 115(4), 629-636. <https://doi.org/10.1017/s0007114515004833>
- Pouwer, M. G., Pieterman, E. J., Worms, N., Keijzer, N., Jukema, J. W., Gromada, J., Gusarova, V., & Princen, H. M. G. (2020). Alirocumab, evinacumab, and atorvastatin triple therapy regresses plaque lesions and improves lesion composition in mice. *J Lipid Res*, 61(3), 365-375. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000419>
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*, 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- Poznyak, A. V., Sukhorukov, V. N., Surkova, R., Orekhov, N. A., & Orekhov, A. N. (2023). Glycation of LDL: AGEs, impact on lipoprotein function, and involvement in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1094188. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1094188>

- Prasad, A., Bekker, P., & Tsimikas, S. (2012). Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 20(4), 177-183. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e318244e57c>
- Prasad, K. (2021). AGE-RAGE Stress and Coronary Artery Disease. *Int J Angiol*, 30(1), 4-14. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721813>
- Prasad, K., & Bhanumathy, K. K. (2020). AGE-RAGE axis in the pathophysiology of chronic lower limb ischemia and a novel strategy for its treatment. *International Journal of Angiology*, 29(03), 156-167.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. (1998). *N Engl J Med*, 339(19), 1349-1357. <https://doi.org/10.1056/nejm199811053391902>
- Psaty, B. M., Weiss, N. S., Furberg, C. D., Koepsell, T. D., Siscovick, D. S., Rosendaal, F. R., Smith, N. L., Heckbert, S. R., Kaplan, R. C., & Lin, D. (1999). Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *Jama*, 282(8), 786-790.
- Pyörälä, K. (1979). Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 2(2), 131-141. <https://doi.org/10.2337/diacare.2.2.131>
- Qiao, Y. N., Zou, Y. L., & Guo, S. D. (2022). Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol*, 13, 931931. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.931931>
- Quinn, M. T., Parthasarathy, S., Fong, L. G., & Steinberg, D. (1987). Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84(9), 2995-2998. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.9.2995>
- Rabasa-Lhoret, R., Rasamisoa, M., Avignon, A., & Monnier, L. (2001). Rare side-effects of fenofibrate. *Diabetes Metab*, 27(1), 66-68.
- Rajavashisth, T. B., Andalibi, A., Territo, M. C., Berliner, J. A., Navab, M., Fogelman, A. M., & Lusis, A. J. (1990). Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*, 344(6263), 254-257. <https://doi.org/10.1038/344254a0>
- Rakete, S., & Nagaraj, R. H. (2016). Identification of Kynoxazine, a Novel Fluorescent Product of the Reaction between 3-Hydroxykynurenine and Erythrulose in the Human Lens, and Its Role in Protein Modification. *J Biol Chem*, 291(18), 9596-9609. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.716621>
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). (1994). *Lancet*, 344(8934), 1383-1389.
- Ravnskov, U. (1995). Quotation bias in reviews of the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol*, 48(5), 713-719. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00222-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00222-c)
- Ravnskov, U. (1998). The Questionable Role of Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *Journal of clinical epidemiology*, 51(6), 443-460. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00018-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00018-3)
- Ravnskov, U. (2002). A hypothesis out-of-date. the diet-heart idea. *J Clin Epidemiol*, 55(11), 1057-1063. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00504-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00504-8)
- Ravnskov, U. (2003). High cholesterol may protect against infections and atherosclerosis. *Qjm*, 96(12), 927-934. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg150>

- Ravnskov, U. (2009). Fat and Cholesterol Are Good for You. *GB Publishing*, ISBN 9789197555388, 244 p. <https://books.google.dz/books?id=186PgAACAAJ>
- Ravnskov, U., de Lorgeril, M., Diamond, D. M., Hama, R., Hamazaki, T., Hammarskjöld, B., Hynes, N., Kendrick, M., Langsjoen, P. H., Mascitelli, L., McCully, K. S., Okuyama, H., Rosch, P. J., Schersten, T., Sultan, S., & Sundberg, R. (2018). LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 11(10), 959-970. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>
- Ravnskov, U., de Lorgeril, M., Diamond, D. M., Hama, R., Hamazaki, T., Hammarskjöld, B., Hynes, N., Kendrick, M., Langsjoen, P. H., Mascitelli, L., McCully, K. S., Okuyama, H., Rosch, P. J., Schersten, T., Sultan, S., & Sundberg, R. (2018). LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(10), 959-970. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1519391>
- Ravnskov, U., & McCully, K. S. (2012). Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Med Sci*, 344(5), 391-394. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31824ba6e0>
- Ravnskov, U., McCully, K. S., & Rosch, P. J. (2012). The statin-low cholesterol-cancer conundrum. *Qjm*, 105(4), 383-388. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr243>
- Ray, K. K., Ginsberg, H. N., Davidson, M. H., Porady, R., Bessac, L., Minini, P., Eckel, R. H., & Cannon, C. P. (2016). Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation*, 134(24), 1931-1943. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024604>
- Reiser, R. (1973). Saturated fat in the diet and serum cholesterol concentration: a critical examination of the literature. *Am J Clin Nutr*, 26(5), 524-555. <https://doi.org/10.1093/ajcn/26.5.524>
- Reiser, S., Bohn, E., Hallfrisch, J., Michaelis, O. E. t., Keeney, M., & Prather, E. S. (1981). Serum insulin and glucose in hyperinsulinemic subjects fed three different levels of sucrose. *Am J Clin Nutr*, 34(11), 2348-2358. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2348>
- Reiser, S., Handler, H. B., Gardner, L. B., Hallfrisch, J. G., Michaelis, O. E. t., & Prather, E. S. (1979). Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. II. Effect on fasting blood insulin, glucose, and glucagon and on insulin and glucose response to a sucrose load. *Am J Clin Nutr*, 32(11), 2206-2216. <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.11.2206>
- Reiser, S., Michaelis, O. E. t., Cataland, S., & O'Dorisio, T. M. (1980). Effect of isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans on the gastric inhibitory polypeptide response to a sucrose load. *Am J Clin Nutr*, 33(9), 1907-1911. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.9.1907>
- Rennie, D. (2001). CONSORT revised—improving the reporting of randomized trials. *Jama*, 285(15), 2006-2007.
- Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). (2000). *Ital Heart J*, 1(12), 810-820.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A., Genest, J., Gotto, A. M., Jr., Kastelein, J. J., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFadyen, J. G., Nordestgaard, B. G., Shepherd, J., Willerson, J. T., & Glynn, R. J. (2008). Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359(21), 2195-2207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>

- Robertson, W. B., & Strong, J. P. (1968). Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest*, 18(5), 538-551.
- Rosenson, R. S., Davidson, M. H., & Pourfarzib, R. (2010). Underappreciated opportunities for low-density lipoprotein management in patients with cardiometabolic residual risk. *Atherosclerosis*, 213(1), 1-7.
- Rosenson, R. S., & Underberg, J. A. (2013). Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther*, 27(5), 465-479. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6477-6>
- Rossebø, A. B., Pedersen, T. R., Boman, K., Brudi, P., Chambers, J. B., Egstrup, K., Gerds, E., Gohlke-Bärwolf, C., Holme, I., Kesäniemi, Y. A., Malbecq, W., Nienaber, C. A., Ray, S., Skjaerpe, T., Wachtell, K., & Willenheimer, R. (2008). Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*, 359(13), 1343-1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>
- Rosuvastatin for cardiovascular prevention: too many uncertainties. (2009). *Prescrire Int*, 18(102), 176.
- Rothman, K. J., & Greenland, S. (2005). Causation and causal inference in epidemiology. *American journal of public health*, 95(S1), S144-S150.
- Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Fye, C. L., Anderson, J. W., Elam, M. B., Faas, F. H., Linares, E., Schaefer, E. J., & Schectman, G. (1999). Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 341(6), 410-418.
- Ruelland, A., Gallou, G., Legras, B., Paillard, F., & Cloarec, L. (1993). LDL sialic acid content in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta*, 221(1-2), 127-133. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(93\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0009-8981(93)90027-2)
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., & Pedersen, T. R. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 376(18), 1713-1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- Sachdeva, A., Cannon, C. P., Deedwania, P. C., Labresh, K. A., Smith, S. C., Jr., Dai, D., Hernandez, A., & Fonarow, G. C. (2009). Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*, 157(1), 111-117.e112. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.010>
- Sacks, F. M., Moyé, L. A., Davis, B. R., Cole, T. G., Rouleau, J. L., Nash, D. T., Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (1998). Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*, 97(15), 1446-1452. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.15.1446>
- Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R., & Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 335(14), 1001-1009. <https://doi.org/10.1056/nejm199610033351401>
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M., Greyber, E., & Salpeter, E. E. (2006). Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *Journal of general internal medicine*, 21, 363-366.
- Sauvaget, C., Nagano, J., Hayashi, M., & Yamada, M. (2004). Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the adult health study. *Stroke*, 35(7), 1531-1537.

- Sawamura, D., & Umeki, K. (2000). Stevens-Johnson syndrome associated with bezafibrate. *Acta Derm Venereol*, 80(6), 457. <https://doi.org/10.1080/000155500300080457>
- Schaeffer, D. F., Riazzy, M., Parhar, K. S., Chen, J. H., Duronio, V., Sawamura, T., & Steinbrecher, U. P. (2009). LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res*, 50(8), 1676-1684. <https://doi.org/10.1194/jlr.M900167-JLR200>
- Scherstén, T., Rosch, P. J., Arfors, K. E., & Sundberg, R. (2011). The cholesterol hypothesis: time for the obituary? *Scand Cardiovasc J*, 45(6), 322-323. <https://doi.org/10.3109/14017431.2011.613203>
- Schmidt, A. M., Yan, S. D., & Stern, D. M. (1995). The dark side of glucose. *Nat Med*, 1(10), 1002-1004. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1002>
- Schnaar, R. L., Gerardy-Schahn, R., & Hildebrandt, H. (2014). Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev*, 94(2), 461-518. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2013>
- Schwartz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D., Ganz, P., Oliver, M. F., Waters, D., Zeiher, A., Chaitman, B. R., Leslie, S., & Stern, T. (2001). Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama*, 285(13), 1711-1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>
- Seino, F., Date, C., Nakayama, T., YOSHIKE, N., YOKOYAMA, T., YAMAGUCHI, M., & TANAKA, H. (1997). Dietary lipids and incidence of cerebral infarction in a Japanese rural community. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 43(1), 83-99.
- Serruys, P. W., de Feyter, P., Macaya, C., Kokott, N., Puel, J., Vrolix, M., Branzi, A., Bertolami, M. C., Jackson, G., Strauss, B., & Meier, B. (2002). Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*, 287(24), 3215-3222. <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3215>
- Seshadri, P., Iqbal, N., Stern, L., Williams, M., Chicano, K. L., Daily, D. A., McGrory, J., Gracely, E. J., Rader, D. J., & Samaha, F. F. (2004). A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med*, 117(6), 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.009>
- Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., Collins, R., Kjeldsen, S. E., Kristinsson, A., McInnes, G. T., Mehlsen, J., Nieminen, M., O'Brien, E., & Ostergren, J. (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361(9364), 1149-1158. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12948-0)
- Sgro, C., & Escousse, A. (1991). Side effects of fibrates (except liver and muscle). *Therapie*, 46(5), 351-354.
- Sharman, M. J., Gómez, A. L., Kraemer, W. J., & Volek, J. S. (2004). Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr*, 134(4), 880-885. <https://doi.org/10.1093/jn/134.4.880>
- Shekelle, R., & Stamler, J. (1989). Dietary cholesterol and ischaemic heart disease. *The Lancet*, 333(8648), 1177-1179.
- Shekelle, R. B., Shryock, A. M., Paul, O., Lepper, M., Stamler, J., Liu, S., & Raynor Jr, W. J. (1981). Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *New England Journal of Medicine*, 304(2), 65-70.

- Shen, C. M., Mao, S. J., Huang, G. S., Yang, P. C., & Chu, R. M. (2001). Stimulation of smooth muscle cell proliferation by ox-LDL- and acetyl LDL-induced macrophage-derived foam cells. *Life Sci*, 70(4), 443-452. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01428-x](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01428-x)
- Shen, H., Xu, L., Lu, J., Hao, T., Ma, C., Yang, H., Lu, Z., Gu, Y., Zhu, T., & Shen, G. (2015). Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Lipids in health and disease*, 14(1), 1-6.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., Ford, I., Gaw, A., Hyland, M., & Jukema, J. W. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360(9346), 1623-1630.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., Ford, I., Gaw, A., Hyland, M., Jukema, J. W., Kamper, A. M., Macfarlane, P. W., Meinders, A. E., Norrie, J., Packard, C. J., Perry, I. J., Stott, D. J., Sweeney, B. J., Twomey, C., & Westendorp, R. G. (2002). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 360(9346), 1623-1630. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11600-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11600-x)
- Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., McKillop, J. H., & Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 333(20), 1301-1307. <https://doi.org/10.1056/nejm199511163332001>
- Siegel-Axel, D., Daub, K., Seizer, P., Lindemann, S., & Gawaz, M. (2008). Platelet lipoprotein interplay: trigger of foam cell formation and driver of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 78(1), 8-17. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn015>
- Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., Braunwald, E., & Sabatine, M. S. (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 316(12), 1289-1297. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
- Sinzinger, H., & O'Grady, J. (2004). Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol*, 57(4), 525-528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2003.02044.x>
- Snelson, M., & Coughlan, M. T. (2019). Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/nu11020215>
- Sniderman, A. D., Thanassoulis, G., Glavinovic, T., Navar, A. M., Pencina, M., Catapano, A., & Ference, B. A. (2019). Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*, 4(12), 1287-1295. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780>
- Soler, N. G., Pentecost, B. L., Bennett, M. A., FitzGerald, M. G., Lamb, P., & Malins, J. M. (1974). Coronary care for myocardial infarction in diabetics. *Lancet*, 1(7856), 475-477. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)92785-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)92785-8)
- Solomon, H., Samarasinghe, Y. P., Feher, M. D., Man, J., Rivas-Toro, H., Lumb, P. J., Wierzbicki, A. S., & Jackson, G. (2006). Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract*, 60(2), 141-145. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00793.x>

- Sondike, S. B., Copperman, N., & Jacobson, M. S. (2003). Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr*, *142*(3), 253-258. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.4>
- Soran, H., & Durrington, P. N. (2011). Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation. *Curr Opin Lipidol*, *22*(4), 254-261. <https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328348a43f>
- Stampfer, M. J., Sacks, F. M., Salvini, S., Willett, W. C., & Hennekens, C. H. (1991). A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, *325*(6), 373-381. <https://doi.org/10.1056/nejm199108083250601>
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., . . . Havel, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest*, *119*(5), 1322-1334. <https://doi.org/10.1172/jci37385>
- Stiko-Rahm, A., Hultgårdh-Nilsson, A., Regnström, J., Hamsten, A., & Nilsson, J. (1992). Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, *12*(9), 1099-1109. <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.9.1099>
- Stout, R. W. (1977). The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *27*(1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(77\)90018-1](https://doi.org/10.1016/0021-9150(77)90018-1)
- Stout, R. W. (1979). Diabetes and atherosclerosis--the role of insulin. *Diabetologia*, *16*(3), 141-150. <https://doi.org/10.1007/bf01219790>
- Stout, R. W. (1981). Blood glucose and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, *1*(4), 227-234. <https://doi.org/10.1161/01.atv.1.4.227>
- Stout, R. W., Bierman, E. L., & Ross, R. (1975). Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res*, *36*(2), 319-327. <https://doi.org/10.1161/01.res.36.2.319>
- Strandberg, T. E., Pitkala, K. H., Berglind, S., Nieminen, M. S., & Tilvis, R. S. (2006). Multifactorial intervention to prevent recurrent cardiovascular events in patients 75 years or older: the Drugs and Evidence-Based Medicine in the Elderly (DEBATE) study: a randomized, controlled trial. *Am Heart J*, *152*(3), 585-592. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.02.006>
- Sukhija, R., Prayaga, S., Marashdeh, M., Bursac, Z., Kakar, P., Bansal, D., Sachdeva, R., Kesan, S. H., & Mehta, J. L. (2009). Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of Investigative Medicine*, *57*(3), 495-499.
- Sultan, S., & Hynes, N. (2012). Cardiovascular disease: primary prevention, disease modulation and regenerative therapy. *vascular*, *20*(5), 243-250.
- Sultan, S., & Hynes, N. (2013). The ugly side of statins. Systemic appraisal of the contemporary un-known unknowns.
- Summerhill, V. I., Grechko, A. V., Yet, S. F., Sobenin, I. A., & Orekhov, A. N. (2019). The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, *20*(14). <https://doi.org/10.3390/ijms20143561>
- Szanto, S., & Yudkin, J. (1969a). The effect of dietary sucrose on blood lipids, serum insulin, platelet adhesiveness and body weight in human volunteers. *Postgrad Med J*, *45*(527), 602-607. <https://doi.org/10.1136/pgmj.45.527.602>

- Szanto, S., & Yudkin, J. (1969b). Plasma lipids, glucose tolerance, insulin levels and body-weight in men after diets rich in sucrose. *Proc Nutr Soc*, 28(1), 11a-12a.
- Szanto, S., & Yudkin, J. (1970). Dietary sucrose and platelet behaviour. *Nature*, 225(5231), 467-468. <https://doi.org/10.1038/225467a0>
- Szklo, M., Nieto, F., & Miller, M. (2000). *Epidemiology: beyond the basics*. Gaithersburg, MD. In: Aspen Publishers, Inc.
- Takeya, Y., Popper, J. S., Shimizu, Y., Kato, H., Rhoads, G. G., & Kagan, A. (1984). Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke*, 15(1), 15-23.
- Taubes, G. (2007). *Good calories, bad calories*. Anchor.
- Tavazzi, L., Maggioni, A. P., Marchioli, R., Barlera, S., Franzosi, M. G., Latini, R., Lucci, D., Nicolosi, G. L., Porcu, M., & Tognoni, G. (2008). Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 372(9645), 1231-1239. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61240-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61240-4)
- Thiese, M. S. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia medica*, 24(2), 199-210.
- Thornalley, P. J., & Rabbani, N. (2014). Detection of oxidized and glycated proteins in clinical samples using mass spectrometry--a user's perspective. *Biochim Biophys Acta*, 1840(2), 818-829. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.025>
- Toledo, F. G., Sniderman, A. D., & Kelley, D. E. (2006). Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(8), 1845-1850. <https://doi.org/10.2337/dc06-0455>
- Tontonoz, P., Nagy, L., Alvarez, J. G., Thomazy, V. A., & Evans, R. M. (1998). PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*, 93(2), 241-252. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81575-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81575-5)
- Tooth, L., Ware, R., Bain, C., Purdie, D. M., & Dobson, A. (2005). Quality of reporting of observational longitudinal research. *American Journal of Epidemiology*, 161(3), 280-288.
- Toprak, C., & Yigitaslan, S. (2019). Alagebrium and Complications of Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*, 51(3), 285-292. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2019.18434>
- Trialists, C. T. (2015). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*, 385(9976), 1397-1405.
- Turpin, G., & Bruckert, E. (1996). Efficacy and safety of ciprofibrate in hyperlipoproteinaemias. *Atherosclerosis*, 124, S83-S87.
- Tzourio, C., Tehindrazanarivelo, A., Iglesias, S., Alperovitch, A., Chedru, F., d'Anglejan-Chatillon, J., & Bousser, M.-G. (1995). Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Bmj*, 310(6983), 830-833.
- Ulmer, H., Kelleher, C., Diem, G., & Concin, H. (2004). Why Eve is not Adam: prospective follow-up in 149650 women and men of cholesterol and other risk factors related to cardiovascular and all-cause mortality. *J Womens Health (Larchmt)*, 13(1), 41-53. <https://doi.org/10.1089/154099904322836447>
- Valente, A. J., Irimpen, A. M., Siebenlist, U., & Chandrasekar, B. (2014). OxLDL induces endothelial dysfunction and death via TRAF3IP2: inhibition by HDL3 and AMPK activators. *Free Radic Biol Med*, 70, 117-128. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.02.014>

- Vasdev, S., & Stuckless, J. (2010). Role of methylglyoxal in essential hypertension. *International Journal of Angiology*, 19(02), e58-e65.
- Venkataraman, K., Khoo, C. M., Leow, M. K., Khoo, E. Y., Isaac, A. V., Zagorodnov, V., Sadananthan, S. A., Velan, S. S., Chong, Y. S., Gluckman, P., Lee, J., Salim, A., Tai, E. S., & Lee, Y. S. (2013). New measure of insulin sensitivity predicts cardiovascular disease better than HOMA estimated insulin resistance. *PLoS One*, 8(9), e74410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074410>
- Vigorita, V. J., Moore, G. W., & Hutchins, G. M. (1980). Absence of correlation between coronary arterial atherosclerosis and severity or duration of diabetes mellitus of adult onset. *Am J Cardiol*, 46(4), 535-542. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90500-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90500-7)
- Vita, G., Toscano, A., Mileto, G., Pitrone, F., Ferrò, M. T., Gagliardi, E., Bresolin, N., Fortunato, F., & Messina, C. (1993). Bezafibrate-induced myopathy: no evidence for defects in muscle metabolism. *Eur Neurol*, 33(2), 168-172. <https://doi.org/10.1159/000116927>
- Vlassara, H. (1994). Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab. Invest.*, 70, 138-151.
- Vlassara, H. (1995). Advanced glycation in diabetic renal and vascular disease. *Kidney international. Supplement*, 51, S43-44.
- Vlassara, H., Brownlee, M., & Cerami, A. (1985). High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82(17), 5588-5592. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.17.5588>
- Vlassara, H., Bucala, R., & Striker, L. (1994). Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest*, 70(2), 138-151.
- Vlassara, H., & Uribarri, J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: cause, effect, or both? *Curr Diab Rep*, 14(1), 453. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0453-1>
- von Eyben, F. E., Mouritsen, E., Holm, J., Montvilas, P., Dimcevski, G., Helleberg, I., Kristensen, L., Suciù, G., & von Eyben, R. (2002). Smoking, low density lipoprotein cholesterol, fibrinogen and myocardial infarction before 41 years of age: a Danish case-control study. *Journal of Cardiovascular Risk*, 9(3), 171-178.
- Vorster, H. H., Kruger, A., Wentzel-Viljoen, E., Kruger, H. S., & Margetts, B. M. (2014). Added sugar intake in South Africa: findings from the Adult Prospective Urban and Rural Epidemiology cohort study. *Am J Clin Nutr*, 99(6), 1479-1486. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069005>
- Waddell, W. R., Geyer, R. P., Hurley, N., & Stare, F. J. (1958). Abnormal carbohydrate metabolism in patients with hypercholesterolemia and hyperlipemia. *Metabolism*, 7(6), 707-716.
- Waller, B. F., Palumbo, P. J., Lie, J. T., & Roberts, W. C. (1980). Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med*, 69(4), 498-506. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(05\)80002-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(05)80002-5)
- Wanner, C., Krane, V., März, W., Olschewski, M., Mann, J. F., Ruf, G., & Ritz, E. (2005). Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 353(3), 238-248. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>

- Weidtmann, A., Scheithe, R., Hrboticky, N., Pietsch, A., Lorenz, R., & Siess, W. (1995). Mildly oxidized LDL induces platelet aggregation through activation of phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(8), 1131-1138. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.8.1131>
- Welsh, K. J., Kirkman, M. S., & Sacks, D. B. (2016). Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care*, 39(8), 1299-1306. <https://doi.org/10.2337/dc15-2727>
- Westman, E. C., Yancy, W. S., Edman, J. S., Tomlin, K. F., & Perkins, C. E. (2002). Effect of 6-month adherence to a very low carbohydrate diet program. *Am J Med*, 113(1), 30-36. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01129-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01129-4)
- Wierzbicki, A. S., Mikhailidis, D. P., Wray, R., Schacter, M., Cramb, R., Simpson, W. G., & Byrne, C. B. (2003). Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin*, 19(3), 155-168. <https://doi.org/10.1185/030079903125001668>
- Wong, B. W., Meredith, A., Lin, D., & McManus, B. M. (2012). The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology*, 28(6), 631-641. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.06.023>
- Wraith, K. S., Magwenzi, S., Aburima, A., Wen, Y., Leake, D., & Naseem, K. M. (2013). Oxidized low-density lipoproteins induce rapid platelet activation and shape change through tyrosine kinase and Rho kinase-signaling pathways. *Blood*, 122(4), 580-589. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-491688>
- Xu, J., Eilat-Adar, S., Loria, C., Goldbourt, U., Howard, B. V., Fabsitz, R. R., Zephier, E. M., Mattil, C., & Lee, E. T. (2006). Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *The American journal of clinical nutrition*, 84(4), 894-902.
- Yacoub, R., Nugent, M., Cai, W., Nadkarni, G. N., Chaves, L. D., Abyad, S., Honan, A. M., Thomas, S. A., Zheng, W., Valiyaparambil, S. A., Bryniarski, M. A., Sun, Y., Buck, M., Genco, R. J., Quigg, R. J., He, J. C., & Uribarri, J. (2017). Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial. *PLoS One*, 12(9), e0184789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184789>
- Yaemsiri, S., Sen, S., Tinker, L., Rosamond, W., Wassertheil-Smoller, S., & He, K. (2012). Trans fat, aspirin, and ischemic stroke in postmenopausal women. *Annals of neurology*, 72(5), 704-715.
- Yancy, W. S., Jr., Foy, M., Chalecki, A. M., Vernon, M. C., & Westman, E. C. (2005). A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)*, 2, 34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-34>
- Yang, Q., Zhang, Z., Gregg, E. W., Flanders, W. D., Merritt, R., & Hu, F. B. (2014). Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med*, 174(4), 516-524. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13563>
- Yang, Z., Makita, Z., Horii, Y., Brunelle, S., Cerami, A., Sehajpal, P., Suthanthiran, M., & Vlassara, H. (1991). Two novel rat liver membrane proteins that bind advanced glycosylation endproducts: relationship to macrophage receptor for glucose-modified proteins. *J Exp Med*, 174(3), 515-524. <https://doi.org/10.1084/jem.174.3.515>
- Yeo, J., & Shahidi, F. (2021). Riboflavin-sensitized photooxidation of low-density-lipoprotein (LDL) cholesterol: A culprit in the development of cardiovascular diseases (CVDs). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(14), 4204-4209.
- Yeshurun, D., Abukarshin, R., Ellias, N., & Naschitz, J. E. (1992). [Long-term bezafibrate treatment in a lipid clinic]. *Harefuah*, 122(10), 632-634, 687.

- Ylä-Herttuala, S., Lipton, B. A., Rosenfeld, M. E., Särkioja, T., Yoshimura, T., Leonard, E. J., Witztum, J. L., & Steinberg, D. (1991). Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(12), 5252-5256. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.12.5252>
- Yoshida, H., & Kisugi, R. (2010). Mechanisms of LDL oxidation. *Clinica Chimica Acta*, 411(23-24), 1875-1882.
- Yu, D., & Liao, J. K. (2022). Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovasc Res*, 118(2), 413-423. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab032>
- Yu, Y., Hanssen, K. F., Kalyanaraman, V., Chirindel, A., Jenkins, A. J., Nankervis, A. J., Torjesen, P. A., Scholz, H., Henriksen, T., Lorentzen, B., Garg, S. K., Menard, M. K., Hammad, S. M., Scardo, J. A., Stanley, J. R., Wu, M., Basu, A., Aston, C. E., & Lyons, T. J. (2012). Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) scavenger capacity precedes pre-eclampsia in Type 1 diabetes. *Bjog*, 119(12), 1512-1520. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03463.x>
- Yudkin, J. (1970). Dietary prevention of atherosclerosis. *Lancet*, 1(7643), 418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91556-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91556-4)
- Yudkin, J., Kakkar, V. V., & Szanto, S. (1969). Sugar intake, serum insulin and platelet adhesiveness in men with and without peripheral vascular disease. *Postgrad Med J*, 45(527), 608-611. <https://doi.org/10.1136/pgmj.45.527.608>
- Yudkin, J., Kang, S. S., & Bruckdorfer, K. R. (1980). Effects of high dietary sugar. *Br Med J*, 281(6252), 1396. <https://doi.org/10.1136/bmj.281.6252.1396>
- Yung, A., & Goulden, V. (2005). Pigmented purpuric dermatosis (capillaritis) induced by bezafibrate. *J Am Acad Dermatol*, 53(1), 168-169. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.04.072>
- Yusuf, S., Bosch, J., Dagenais, G., Zhu, J., Xavier, D., Liu, L., Pais, P., López-Jaramillo, P., Leiter, L. A., Dans, A., Avezum, A., Piegas, L. S., Parkhomenko, A., Keltai, K., Keltai, M., Sliwa, K., Peters, R. J., Held, C., Chazova, I., . . . Lonn, E. (2016). Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 374(21), 2021-2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal600176>
- Zhang, B. H., Yin, F., Qiao, Y. N., & Guo, S. D. (2022). Triglyceride and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis. *Front Mol Biosci*, 9, 909151. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.909151>
- Zhou, J., Li, D., & Cheng, Q. (2020). Fenofibrate monotherapy-induced rhabdomyolysis in a patient with post-pancreatitis diabetes mellitus: A rare case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 99(21), e20390. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000020390>

ملخص

الخلفية: تربط فرضية الكوليسترول بين تناول الكوليسترول ومستويات الكوليسترول في الدم من ناحية، وأمراض القلب والأوعية الدموية من ناحية أخرى. كان لها تأثير كبير على الرعاية الصحية والمجتمع على مدى عقود.

الأهداف: نقد الأدلة التي تدعم الافتراض التقليدي بأن الكوليسترول والدهون الغذائية، وكذلك ارتفاع الكوليسترول، تلعب دورًا في التسبب في تصلب الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية، وتحث المبادئ التوجيهية الغذائية على تحويل التركيز من التوصيات لتقليل الدهون المشبعة إلى توصيات لتجنب السكريات المضافة. على وجه التحديد، يجب أن تشجع التوصيات استهلاك المصادر الغذائية المختلفة للأحماض الدهنية المشبعة وتجنب الأطعمة فائقة المعالجة.

استنتاج وأهمية وتأثير الدراسة: باختصار، لدينا الآن كمية هائلة من البيانات العلمية التي تزور أسطورة الكوليسترول. لذلك حان الوقت لنقول وداعًا لهذه الفرضية الدهنية القديمة التي لا أساس لها من الصحة والمضللة. ومع ذلك، فإننا ننصح بمزيد من البحث والتحقيق في الآليات والعلاجات الفيزيولوجية المرضية الأخرى فيما يتعلق بهذه الفرضية نظرًا لتعقيدها. سيسمح لنا ذلك بتثقيف الناس حول أهمية أسلوب الحياة الصحي، بما في ذلك النظام الغذائي والتمارين الرياضية وإدارة الإجهاد وعوامل أخرى لتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب.

الكلمة المفتاحية: الكوليسترول، أمراض القلب والأوعية الدموية، LDL، تصلب الشرايين، التهاب.

Abstract

Background : The cholesterol hypothesis links cholesterol intake and blood levels to cardiovascular disease (CVD). It has had enormous impact on health care and society during decades.

Aims : criticism of the evidence supporting the traditional the hypothesis that dietary cholesterol and fats, and a high cholesterol level play a role in the causation of atherosclerosis and CVD, and urge to dietary guidelines to shift focus away from recommendations to reduce saturated fat and towards recommendations to avoid added sugars. Specifically, recommendations should support the eating of different food sources of Saturated Fatty Acids and the avoidance of ultra-processed foods.

Conclusion, significance and impact of study : In summary, we have now an overwhelming amount of scientific data that falsify the cholesterol myth. So, it is time to say goodbye to this old, ill-founded and fallacious lipid hypothesis. However, we advise perform more reasearch and the study of other pathophysiological mechanisms and treatments concerning this hypothesis due her complexity. Doing so will enable us to educate people about the importance of a healthy lifestyle including diet, exercise, stress management, and other factors, in reducing the risk of heart disease.

Keyword : cholesterol, CVD, LDL, Atherosclerosis, L'inflammation.

Résumé

Contexte : L'hypothèse du cholestérol établit un lien entre l'apport en cholestérol et les taux sanguins de cholestérol, d'une part, et les maladies cardiovasculaires (CVD), d'autre part. Elle a eu un impact énorme sur les soins de santé et la société au cours des décennies.

Objectifs : critique des preuves soutenant l'hypothèse traditionnelle selon laquelle le cholestérol et les graisses alimentaires, ainsi qu'un taux de cholestérol élevé, jouent un rôle dans la causalité de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires, et demande instamment aux lignes directrices alimentaires de ne plus se concentrer sur les recommandations visant à réduire les graisses saturées, mais plutôt sur celles visant à éviter les sucres ajoutés. Plus précisément, les recommandations devraient encourager la consommation de différentes sources alimentaires d'acides gras saturés et éviter les aliments ultra-transformés.

Conclusion, importance et impact de l'étude : En résumé, nous disposons aujourd'hui d'une quantité écrasante de données scientifiques qui falsifient le mythe du cholestérol. Il est donc temps de dire adieu à cette vieille hypothèse lipidique mal fondée et fallacieuse. Cependant, nous conseillons de poursuivre les recherches et d'étudier d'autres mécanismes physiopathologiques et traitements concernant cette hypothèse en raison de sa complexité. Cela nous permettra d'éduquer les gens sur l'importance d'un mode de vie sain, y compris l'alimentation, l'exercice, la gestion du stress et d'autres facteurs, pour réduire le risque de maladie cardiaque.

Mot-clé : cholestérol, CVD, LDL, Athérosclérose, L'inflammation.