

Les changements de lipides sanguins avec un régime cétogène bien formulé dans le contexte : Comprendre la «forêt» du risque total plutôt que de se concentrer sur l'«arbre LDL»



Rich Wood, Ph.D. Amy McKenzie, Ph.D. Jeff Volek, Ph.D., RD Stephen Phinney, MD, Ph.D. , le 2 mai 2018

introduction

Au cours des cinq dernières décennies, la plupart des scientifiques de la médecine et de la nutrition se sont concentrés sur le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) en tant que principale cause de maladie coronarienne. Caractérisé comme «mauvais cholestérol», littéralement des milliers d'études ont été faites en utilisant des médicaments ou un régime alimentaire pour réduire le cholestérol LDL et espérant ainsi réduire les crises cardiaques et la mortalité. Alors que la thérapie hypocholestérolémiante est devenue la norme de soins pour certaines personnes ayant un risque de maladie cardiaque bien défini, cette concentration sur le cholestérol en général - et le cholestérol LDL en particulier - reste très controversée.

Une partie de cette controverse provient de notre tendance en tant que scientifiques à réduire un problème à son (ses) composant (s) le plus simple. Malheureusement, la mesure standard du cholestérol LDL sanguin est facile mais inexacte (Volek Phinney 2011), et même lorsque les différents composants du LDL sanguin sont mesurés avec précision (Reaven 1993), ils représentent seulement une fraction des lipides et autres biomarqueurs du risque de maladie cardiaque . En d'autres termes, dans le but de «rester simple», nous avons ignoré à tort le reste de la «forêt» des autres facteurs de risque tout en nous concentrant sur «l'arbre» du cholestérol LDL.

Un point décisif dans la compréhension des limites des LDL et des maladies cardiaques a été la publication de l'étude Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril 1994, 1999). Cet essai randomisé a mis en évidence un régime alimentaire pauvre en graisses contre un régime méditerranéen pour les personnes ayant déjà subi une crise cardiaque. L'étude a été arrêtée après 2,7 ans parce qu'il y avait une réduction spectaculaire de l'incidence des crises cardiaques répétées et de la mortalité globale dans le groupe de régime méditerranéen. Mais à l'étonnement de tout le monde, il n'y avait pas de différence dans les changements de cholestérol LDL entre les groupes de régimes méditerranéens et à faible teneur en matières grasses. Au moins pour cette étude de régime, la valeur LDL calculée standard n'a pas semblé avoir autant d'importance. La plupart des autres biomarqueurs standards de cette époque n'ont pas non plus été mesurés, ce qui indique que certains facteurs très importants du risque de maladie coronarienne ne sont pas mesurés. Dans nos résultats d'un an de l'étude IUH / Virta sur l'inversion du diabète récemment publiés, nous avons rapporté une augmentation faible mais significative du taux de cholestérol LDL sanguin moyen chez nos patients avec un régime cétogène bien formulé (Hallberg, 2018). Dans le même temps, cependant, nous avons noté des réductions importantes dans un certain nombre de facteurs de risque de maladie coronarienne, y compris le poids, la pression artérielle, et bien sûr l'HbA1c. Mais maintenant, nous avons publié un examen beaucoup plus approfondi de ces changements de facteurs de risque pour ce groupe d'environ 200 patients après une année de traitement Virta (Bhanpuri 2018). Voici un aperçu de cette «vue arborescente» par opposition à une «vue forestière»: voici deux figures contrastées qui démontrent à quel point cette image est complexe, mais aussi comment ces autres facteurs de risque évoluent indépendamment des variations variables de LDL .



Distribution of LDL-C Change at One Year

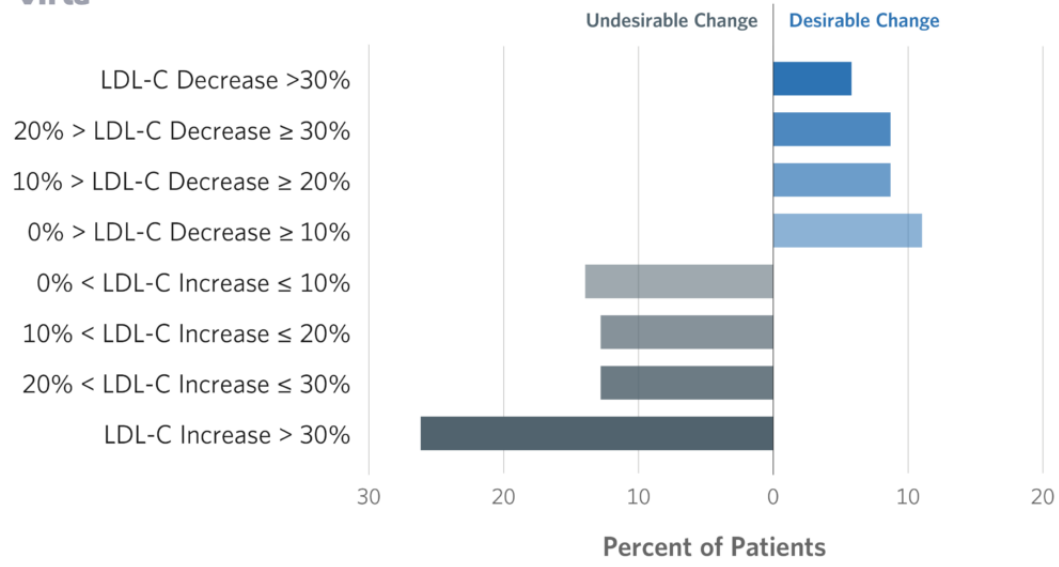
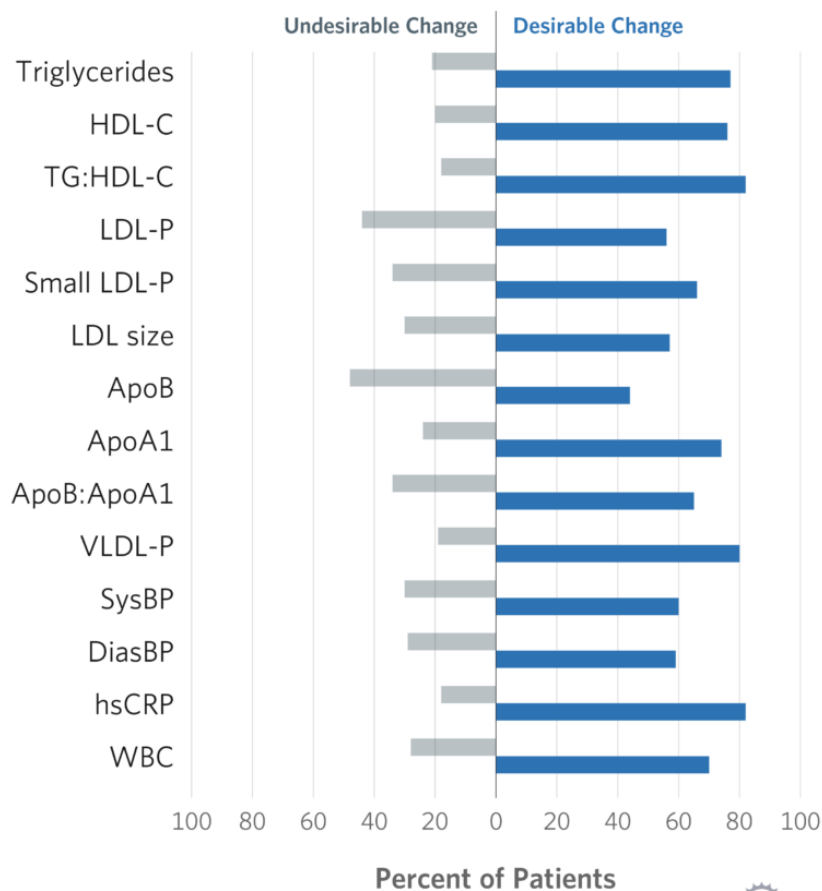


Figure 1

Distribution of CVD Risk Factor Changes



Note: Remaining proportion of patients had no change in the risk factor at one year



Figure 2

Dans la figure 1, on peut voir que le nombre de patients dont le LDL a augmenté était légèrement supérieur au nombre de patients dont le LDL a diminué. Dans la figure 2, 14 autres facteurs de risque sont représentés de la même manière où les nombres présentant un risque amélioré l'emportent largement sur ceux indiquant une réponse négative. De ce point de vue, le risque de maladie cardiaque «forêt» indique qu'un régime cétogène bien formulé est beaucoup plus sain que ce que l'on pourrait conclure en mettant l'accent sur le seul «arbre» des LDL.

Nouveaux résultats de l'étude d'inversion du diabète de l'IUH

Voici un tableau avec les nombres réels pour chacun des facteurs de risque montrés dans les figures ci-dessus, plus HbA1c et poids. Pour chaque facteur, nous montrons le changement entre la ligne de base et 1 an en pourcentage, la valeur P indiquant la probabilité que ce changement se produise au hasard (plus le plus petit est le meilleur), puis les flèches vers le haut ou vers le bas indiquant comment ce changement pourrait influencer l'ensemble des maladies cardiaques et le risque de mortalité.

Facteur de risque de MCV

%

Valeur P

Risque

Changement statistique

LDL-chol calculé	+9,9	10^{-5}	↑
Total des particules de LDL	-4,9	0,02	↓
Petite particule de LDL #	-21	10^{-12}	↓
Taille des particules de LDL	+1.1	10^{-10}	↓
Grande particule VLDC #	-39	10^{-15}	↓
Apo B	-1,6	0,37	↓
Apo A1	+9,8	10^{-16}	↓
Apo B / Apo A1 ratio	-9,5	10^{-7}	↓
Triglycéride (TG)	-24	10^{-16}	↓
HDL-chol	+14	10^{-16}	↓
TG / HDL ratio	-28	10^{-16}	↓
CRP	-39	10^{-16}	↓
WBC Count	-dix	10^{-11}	↓
BP systolique	-5	10^{-7}	↓
BP diastolique	-5	10^{-7}	↓

HbA1c

-17

10^{-16}

↓

Poids

-12

10^{-16}

↓

Notez que seule la flèche pour le cholestérol LDL calculé pointe vers le haut, alors que les 16 autres pointent vers le bas. Il est également intéressant de noter que parmi ces 16, seules deux ont des valeurs P associées non significatives ou limites. Tous les autres indiquent que la probabilité d'erreur aléatoire est inférieure à 10^{-5} (ce qui se traduit par moins de 1-en-dix-mille). Ce que cela signifie à son tour, c'est que ces observations de risque réduit sont statistiquement très robustes.

Alors pourquoi ces résultats sont-ils nouveaux? Deux raisons. Alors que les études à court terme des régimes céto-gènes administrés aux patients atteints de diabète de type 2 pendant quelques semaines (Boden 2005) à quelques mois (Snel 2009, Lean 2017) ont démontré des améliorations spectaculaires de l'HbA1c et du contrôle glycémique, retrouver et / ou augmenter les valeurs d'HbA1c après 1 an. Deuxièmement, aucune étude prospective de régime de glucides à faible teneur en glucides n'a rapporté quelque chose près de ce degré (0,6 mM à 10 semaines et 0,3 à 0,4 mM à un an) de cétose nutritionnelle soutenue chez une cohorte si nombreuse après les premiers mois de traitement.

Cette cétose nutritionnelle soutenue peut être un facteur déterminant dans le large spectre de réduction des risques associé au traitement par Virta. Longtemps considéré comme un métabolite secondaire de l'oxydation des graisses par le foie, le bêta-hydroxybutyrate (BOHB) est maintenant un puissant signal épigénétique contrôlant les défenses du corps contre le stress oxydatif (Shimazu 2013), l'inflammation (Youm 2014) et la résistance à l'insuline (Newman 2015). Pris ensemble, cette combinaison d'effets pharmacodynamiques de BOHB peut expliquer pourquoi le traitement de Virta est une intervention novatrice qui peut fournir des avantages robustes et durables.

Qu'est-ce que les lipides sanguins font réellement

Quand nous considérons divers tests comme des facteurs de risque, nous avons parfois tendance à oublier ce que ces substances font réellement dans le corps et pourquoi leurs niveaux changent (ou pas) quand nous changeons notre régime. Par exemple, nous savons depuis longtemps que les taux sanguins de cholestérol et de graisses saturées ont tendance à être indépendants de la quantité de nutriments que nous consommons. (Volek Phinney, [la triste saga des graisses saturées](#), Volek Phinney, [vous n'êtes pas ce que vous mangez](#)). Pour les autres nutriments essentiels comme les gras oméga-3, les concentrations sanguines et tissulaires ont tendance à être très sensibles aux apports alimentaires.

Mais un ensemble de facteurs complètement différent entre en jeu lorsque nous consommons moins d'énergie que nous brûlons, ce qui force le corps à puiser dans ses réserves d'énergie et ainsi mobiliser la graisse corporelle. De même, lorsque nous limitons les glucides alimentaires, la graisse corporelle ou les graisses alimentaires doivent devenir la principale source d'énergie du corps. Ceci est le plus profond dans l'état céto-adapté, où les lipides circulants et les cétones sanguines (fabriquées à partir de graisse dans le foie) fournissent ensemble 75-85% de l'énergie du corps. En d'autres termes, manger plus de graisse nécessite que plus d'entre eux passent à travers la circulation sanguine. Les lipoprotéines jouent un rôle essentiel dans le transport des lipides dans la circulation

sanguine, de sorte que les changements dans les besoins de livraison auront à leur tour un impact sur les résultats des laboratoires de lipoprotéines.

En réalité, les changements dans la façon dont le corps traite, transporte et utilise les graisses pour l'énergie après être devenus céto-adaptés sont très complexes. En réponse à l'état de la cétose nutritionnelle, les humains peuvent plus que doubler leur taux d'oxydation des graisses (c'est-à-dire consommer du carburant) au repos et pendant l'exercice (Phinney 1983, Volek Phinney 2012, Volek 2016). Donc, quand vous combinez un doublement de l'apport en graisses avec un doublement de l'utilisation des graisses, il est clair que beaucoup plus de graisse doit passer dans la circulation sanguine. Et les mystères sont ici comment et pourquoi cela peut être accompli en toute sécurité, et comment ces changements dramatiques dans le transport des graisses se reflètent dans un panel de lipides sanguins standard à jeun.

Nous avons passé quelques décennies à étudier la façon dont le corps s'adapte à un régime cétogène bien formulé, et nous avons découvert un modèle assez cohérent pour les changements dans la plupart des lipides sanguins, mais un modèle assez incohérent pour le taux de cholestérol LDL calculé en particulier. Les changements cohérents sont:

- une réduction spectaculaire des triglycérides sériques
- une augmentation du cholestérol HDL
- et des niveaux identiques ou inférieurs de graisses saturées dans les triglycérides sériques

Comme noté ci-dessus, la seule variable inconsistante dans ce modèle de changement par ailleurs prévisible est le taux de cholestérol LDL sérique calculé. Pour certaines personnes, suivre un régime cétogène fait baisser leur taux de cholestérol LDL et pour certains cela ne change pas. Mais pour un bon nombre de personnes, la valeur calculée du cholestérol LDL augmente, dans certains cas, beaucoup. Ainsi, la question clé de ce sujet est la suivante: Quelle est l'importance du cholestérol LDL calculé par rapport aux autres facteurs de risque récemment caractérisés?

Pourquoi le cholestérol LDL n'est pas un nombre unique

Il y a deux limitations importantes du taux de cholestérol LDL sérique communément rapporté. Tout d'abord, la procédure d'essai habituelle ne mesure pas réellement le LDL - elle rapporte une valeur calculée basée sur les mesures du cholestérol total et du cholestérol HDL et des triglycérides, ainsi qu'un certain nombre d'hypothèses. Et en particulier, lorsque la valeur des triglycérides subit un grand changement, elle peut fausser considérablement la valeur calculée du LDL (Volek Phinney 2011). Deuxièmement, les particules de lipoprotéines circulantes classées comme LDL sont en réalité assez diverses et il est maintenant reconnu que les particules plus petites et plus denses (qui portent proportionnellement moins de triglycérides) sont la sous-fraction associée aux dommages vasculaires et aux maladies cardiaques (Austin 1988, Berneis 2002).

Comme nous l'avons noté dans nos données d'études récentes, tous les biomarqueurs du risque cardiovasculaire que nous avons mesurés sauf un se sont déplacés dans une direction bénéfique, et pour la plupart d'entre eux, les changements étaient statistiquement significatifs. Seule la valeur calculée du cholestérol LDL est allée dans la «mauvaise direction». Mais dans ce cas, il semble que cela soit dû à un déplacement vers une plus grande proportion de particules plus grosses car le nombre total de particules n'a pas changé, la taille moyenne des particules a augmenté, tandis que le petit nombre de particules denses a diminué significativement.

L'inflammation en tant que facteur de risque indépendant de la maladie vasculaire coronarienne

L'idée qu'il existe d'autres facteurs de risque importants de MCV à côté du cholestérol et de sa distribution parmi les lipoprotéines n'est pas nouvelle. Il y a plus de trois décennies, un certain nombre de chercheurs ont noté que le nombre total de globules blancs (Yarnell 1985, Kannel, 1992) et de protéine c réactive (Ridker 1996) semble prédire une maladie coronarienne et une mortalité indépendante du cholestérol.

La question clé de savoir s'il s'agissait d'une simple association ou causalité a été abordée par deux études majeures. L'étude JUPITER a évalué la réponse des patients ayant un taux de cholestérol LDL élevé mais non élevé aux effets anti-inflammatoires d'un médicament à base de statine (Ridker 2008). Les événements coronariens étaient significativement réduits dans les 2 ans, mais les effets de la statine sur l'inflammation par rapport aux réductions supplémentaires du cholestérol LDL ne pouvaient pas être définitivement séparés. Cette question a été résolue avec le récent essai CANTOS (Ridker 2017), dans lequel un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-1 bêta réduisait le risque coronarien de 15% sans aucun effet sur les taux de cholestérol LDL.

Malheureusement, un effet secondaire de l'anticorps utilisé dans cette étude (une augmentation des infections fatales) a annulé la réduction du risque de maladie coronarienne, de sorte que l'essai CANTOS a répondu à une question importante mais n'a pas offert de solution thérapeutique. Cependant, cela offre un aperçu intéressant du mystère de la raison pour laquelle l'étude de Lyon sur le cœur a réduit le risque de maladie coronarienne et la mortalité. Dans cette étude, les niveaux d'antioxydants dans le sang ont augmenté et les granulocytes (alias globules blancs) ont diminué, ce qui suggère qu'une intervention anti-inflammatoire alimentaire peut avoir des effets bénéfiques sans les effets secondaires dangereux des anti-inflammatoires.

De ce point de vue, les effets anti-inflammatoires statistiquement robustes observés dans notre étude actuelle mettent en évidence une partie importante de la «forêt à risque» de la maladie coronarienne qui est indépendante du cholestérol.

Graisses saturées de sang et risque de maladie cardiovasculaire

Les niveaux de graisses saturées dans diverses fractions lipidiques sanguines - et en particulier la graisse saturée de 16 carbones appelée palmitate - sont connus depuis longtemps pour être corrélés au risque de maladie cardiaque, de diabète de type 2 et de mortalité (Wang 2003). Nous avons déjà posté un examen détaillé de ce sujet dans notre blog [The Sad Saga of Fat Fat](#). Le fait clé à garder à l'esprit est que si une source primaire de graisses saturées dans le sang est la lipogenèse de novo (production de graisse à partir d'hydrates de carbone excessifs) (Aarsland 2003), il existe peu ou pas de relation entre les graisses saturées apport et teneur en graisses saturées en sang. Et surtout, parce que l'état céto-adapté double la capacité du corps à brûler les graisses saturées comme carburant tout en fermant la lipogenèse de novo, les taux sanguins de graisses saturées sont réduits indépendamment de l'apport en graisses saturées (Forsythe 2008 & 2010, Volk 2014). Nous avons donc un autre décalage entre le dogme et les données: un facteur de risque qui coïncide avec un régime cétogène bien formulé malgré l'hypothèse d'une «diète-maladie cardiaque» qui tente de relier les graisses saturées alimentaires aux taux de cholestérol sanguin.

Dépasser les biomarqueurs uniques du risque cardiovasculaire

Étant donné l'ensemble des biomarqueurs reflétant un large éventail de processus qui contribuent au risque d'athérosclérose et de coronaropathie, la reconnaissance que nous avons besoin d'une équation multifactorielle englobant ce processus hétérogène plutôt que de viser une approche unique réductionniste gagne enfin du terrain (Yeboah 2016) . Basé sur les lignes directrices publiées en 2013, l'American College of Cardiology offre maintenant un prédicteur de risque de maladie cardiaque de 10 ans qui comprend les intrants suivants:

- âge
- sexe
- course
- cholestérol total
- Cholestérol HDL
- cholestérol LDL
- la pression artérielle systolique
- pression sanguine diastolique
- Diabète
- fumeur
- utilisation de médicaments
 - statine
 - hypertension
 - aspirine
 -

Sur la base de cette équation, le score de risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse de 10 ans (ASCVD) dans notre étude récente a diminué de -11,9% ($P = 5 \times 10^{-5}$). Ceci est un effet bénéfique important rencontré par les participants à notre étude malgré les changements observés dans les valeurs LDL calculées. Et cette équation ne tient pas compte des améliorations de l'inflammation et des graisses saturées qui réduiraient encore davantage cette prédiction du risque.

Résumé

Les biomarqueurs du risque de maladie cardiovasculaire représentent notre tentative scientifique de trouver une boule de cristal qui prédit la maladie future et guide une intervention thérapeutique rationnelle. Dans un cas où tant de facteurs différents sont associés au risque coronaire, nous devons éviter la tentation réductionniste de nous concentrer sur un seul arbre par rapport à la contribution de toute la forêt. Idéalement, à l'avenir, nous aurons des résultats sur les maladies cardiovasculaires et le risque de mortalité à partir d'un vaste essai contrôlé randomisé opposant un régime cétogène bien formulé contre le meilleur que les soins habituels peuvent offrir. Entre-temps, nous avons démontré qu'un traitement continu incluant une cétose nutritionnelle chez les patients atteints de diabète de type 2 améliorerait la plupart des biomarqueurs du risque de maladie cardiovasculaire après un an. L'augmentation du LDL-cholestérol est apparue limitée à la grande sous-fraction de LDL; tandis que la taille des particules de LDL augmentait, le LDL-P total et l'ApoB étaient inchangés, et l'inflammation et la pression sanguine diminuaient.

•
Citations

Aarsland A, Wolfe RR. La sécrétion hépatique des acides gras VLDL au cours de la lipogenèse stimulée chez les hommes. J Lipid Res. 1998; 39: 1280-6.

Austin MA, Breslow JL, CH Hennekens, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Schémas de sous-classe de lipoprotéines de basse densité et risque d'infarctus du myocarde. *JAMA*. 1988; 260: 1917-1921. doi: 10.1001 / jama.1988.03410130125037

Berneis KK, Krauss RM. Origines métaboliques et signification clinique de l'hétérogénéité des LDL. *J Lipid Res*. 2002; 43: 1363-1379. doi: 10.1194 / jlr.R200004-JLR200

NH Bhanpuri, SJ Hallberg, Williams PT, et al. Les réponses du facteur de risque de maladies cardiovasculaires à un modèle de soins du diabète de type 2, y compris la cétose nutritionnelle induite par une restriction prolongée des glucides à un an: Une étude ouverte, non randomisée et contrôlée. *Diabétologie cardiovasculaire*. 2018; 17h56, <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0698-8>.

Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effet d'un régime pauvre en hydrates de carbone sur l'appétit, la glycémie et la résistance à l'insuline chez les patients obèses atteints de diabète de type 2. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 403-11.

Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Bois RJ, Bibus DM, Kraemer WJ, Feinman RD, Volek JS. Comparaison des régimes pauvres en graisses et faibles en glucides sur la composition en acides gras circulants et les marqueurs de l'inflammation. *Lipides*. 2008; 43: 65-77.

Forsythe CE, Phinney SD, Feinman RD, et al. Effet limité des graisses saturées alimentaires sur les graisses saturées plasmatiques dans le contexte d'un régime pauvre en hydrates de carbone. *Lipides*. 2010; 45: 947 à 62. doi: 10.1007 / s11745-010-3467-3.

de Lorgeril M, Renaud S, Salan P, et al. Régime méditerranéen riche en acide alpha-linolénique dans la prévention secondaire des maladies coronariennes. *La Lancette* 1994; 343: 1454-1459.

de Lorgeril M, P Salen, Martin JL, et al. Régime méditerranéen, facteurs de risque traditionnels et taux de complications cardiovasculaires après un infarctus du myocarde. Rapport final de l'étude de Lyon Diet Heart. *Circulation*. 1999; 99: 779-785.

Kannel WB1, Anderson K, Wilson PW. Nombre de globules blancs et maladie cardiovasculaire. Points de vue de l'étude de Framingham. *JAMA*. 1992; 267: 1253-6.

Lean MEJ, Leslie WS, AC Barnes, et al. Gestion du poids axée sur les soins primaires pour la rémission du diabète de type 2 (DiRECT): un essai ouvert, randomisé en grappes. *La Lancette* 2018; 391 513-630.

Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: beaucoup plus qu'un métabolite. *Diabète Res Clin Pract*. 2014; 106: 173-81. doi: 10.1016 / j.diabres.2014.08.009.

Phinney SD, BRB de Bistran, Evans WJ, Gervino E, Blackburn GL. La réponse métabolique humaine à la cétose chronique sans restriction calorique: préservation de la capacité d'exercice sous-maximale avec une oxydation réduite des hydrates de carbone. *Métabolisme*. 1983; 32: 769-76.

Reaven GM, Ida Chen YD, Jeppesen J, P Maheux, Krauss RM. Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie chez les individus présentant de petites particules de lipoprotéines de faible densité denses. *J Clin Invest*. 1993; 92: 141-146.

Ridker PM, JE Buring, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Étude prospective de la protéine C-réactive et du risque d'événements cardiovasculaires futurs chez des femmes apparemment en bonne santé. *Circulation*. 1998; 98: 731-3.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin pour prévenir les événements vasculaires chez les hommes et les femmes avec une protéine C-réactive élevée. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359 (21): 2195-207.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Traitement anti-inflammatoire avec le canakinumab pour la maladie athéroscléreuse. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119-1131.

Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression du stress oxydatif par le β -hydroxybutyrate, un inhibiteur endogène de l'histone désacétylase. *Science*. 2013; 339: 211-4. doi: 10.1126 / science.1227166.

Snel M. Les effets d'un régime très faible en calories et de l'exercice chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 obèses. © 2011, Marieke Snel, Leiden, Pays-Bas. ISBN: 978-94-6169-102-6

Volek JS, DJ Freidenreich, Saenz C, et al. Caractéristiques métaboliques des coureurs d'endurance céto-adaptés. *M Métabolisme*. 2016; 65: 100-10.

Volek J, Phinney S. L'art et la science de la vie à faible teneur en glucides. 2011. Beyond Obesity LLC, Miami, FL

Volek J, Phinney S. L'art et la science de la faible performance de glucides. 2012. Beyond Obesity LLC, Miami, FL

Volek J, Phinney S. La triste saga des graisses saturées. *Virta Blog Post*

Volek J, Phinney S. Vous n'êtes pas ce que vous mangez. <http://www.artandscienceoflowcarb.com/you-are-not-what-you-eat/>

Volk BM, Kunces LJ, DJ Freidenreich, et al. Effets des augmentations progressives des glucides alimentaires sur les acides gras saturés circulants et l'acide palmitoléique chez les adultes atteints du syndrome métabolique. *PLoS One*. 2014; 9: e113605. doi: 10.1371 / journal.pone.0113605.

Wang L, Folsom AR, Eckfeldt JH. La composition en acides gras plasmatiques et l'incidence des maladies coronariennes chez les adultes d'âge moyen: l'étude sur le risque d'athérosclérose dans les communautés (ARIC). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2003; 13: 256-66.

Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, et al. Facteurs hémostatiques et cardiopathie ischémique. L'étude de Caerphilly. *Br Heart J*. 1985; 53: 483-7.

Yeboah J, jeune R, McClelland RL, et al. Utilité des marqueurs de risque non traditionnels dans l'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. *Jac Col Cardiology*. 2016; 67: 139-147.

Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. Le métabolite cétonique β -hydroxybutyrate bloque la maladie inflammatoire à médiation par l'inflammasome NLRP3. *Nat Med*. 2015; 21: 263-9. doi: 10.1038 / nm.3804.