

Actualités thérapeutiques dans la prise en charge du patient en syndrome métabolique et non diabétique

F. Hamrou, R. Guermaz, A. Tebaibia

LES OBJECTIFS

- Savoir que le changement du mode de vie, demeure le pivot de la prise en charge du patient en SM, basé essentiellement sur les mesures hygiéno-diététiques.
- Retenir que la prise en charge doit être personnalisée, du fait de l'hétérogénéité de ce syndrome et la multiplicité des facteurs environnementaux.
- Savoir traiter les différents composants du SM.

Le syndrome métabolique (SM) associe un désordre métabolique et hémodynamique à l'origine du risque de développer un diabète de type 2 (DT2), une hypertension artérielle (HTA), une maladie rénale chronique (MRC) réputés pour être à l'origine des maladies cardiovasculaires (MCV). Le patient en SM est à haut risque cardio-vasculaire (RCV) et rénal et sa prise en charge relève d'emblée d'un traitement intensif de chaque composant.

1. MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Il est bien établi que le SM survient principalement sur un terrain de susceptibilité génétique. Néanmoins, certains facteurs favorisent son apparition tel que l'obésité abdominale (OA), la sédentarité et l'alimentation hyper énergétique, diabétogène et athérogène⁽¹⁾. La lutte contre l'ensemble de ces facteurs favorisants repose sur le triptyque : perte pondérale, activité physique et alimentation hypocalorique.

1.1. RÉDUIRE LA SURCHARGE PONDÉRALE

La perte pondérale est indispensable dans la stratégie thérapeutique du patient en SM. Elle est basée sur la diminution de la masse grasse et plus particulièrement l'obésité viscérale.

Un amaigrissement de 10% du poids initial réduit de 25 à 30% la quantité de la masse grasse périviscérale⁽²⁾. Aussi, il a été démontré qu'une réduction du poids et du périmètre abdominal améliore sensiblement l'ensemble des anomalies qui caractérisent le SM.

Une diminution de 5 à 10 % du poids diminue la pression artérielle, réduit les triglycérides (TG) plasmatiques en augmentant parallèlement le taux de high density lipoprotein cholesterol (HDLc)⁽³⁾.

La réduction pondérale permet également une diminution de 58% du risque de développer un DT2⁽⁴⁾.

1.2. AMÉLIORER LA QUALITÉ DE L'ALIMENTATION

- L'apport en aliments à index glycémique élevé doit être très restreint.
- Une alimentation pauvre en graisses saturées au profit des **graisses mono ou polyinsaturées et d'acides gras oméga 3 (AG oméga 3)** est suggérée chez le patient en SM. En effet, les AG oméga 3 sont dotés de propriétés anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire, anti arythmique très remarquables sans oublier leurs effets bénéfiques sur la fonction endothéliale. De ce fait, leur consommation est recommandée.⁽⁵⁾
- Le changement de style de vie a également fait ses preuves sur la baisse des chiffres tensionnels et sur la réduction du RCV.

Cet effet bénéfique des MHD dans la prise en charge de l'HTA ou de la préhypertension (PHTA) a été démontré dans l'étude **Dietary Approaches to**

Tableau1. Recommandations ESC/ESH 2018 sur le changement de mode de vie⁽¹⁸⁾.

restriction d'apport en sel à moins de 5 g/j (IA).

Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à :

- Moins de 14unités/semaine pour les hommes
- Moins de 8 unités/semaine pour les femmes (IA).

Il est recommandé :

- d'augmenter la consommation de : légumes frais, de fruits, poissons, noix et AG insaturés (huile d'olive)
- de consommer les produits laitiers à faible teneur en gras.
- de diminuer la consommation de viande rouge (IA).

Il est recommandé d'avoir :

- un IMC entre 20-25 kg / m2 et
- un périmètre abdominal <94cm chez les hommes et <80 cm chez les femmes. (IA)

Faire de l'exercice physique modéré et régulier au moins 30 min/jour :5 à 7 jours par semaine). (IA)

Arrêt du tabac avec orientation des patients en consultation de tabacologie. (IB)

I : niveau de preuve élevé

A/ B : Grades de recommandation (A : preuve scientifique établie, B : présomption scientifique).

Stop Hypertension (DASH) ^(11,21). Deux études dédiées à la PHTA, Trials of Hypertension Prevention **THOP1** ⁽²²⁾ et **THOP2** ⁽²³⁾, l'ont également prouvé dans la PHTA.

Le **recours au régime méditerranéen** a été d'un impact positif sur le SM et le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire^(9,10). Il fait appel à la consommation de légumes, de fruits, de noix, d'huile d'olive et d'une faible quantité de viande, d'alcool et de sel ⁽⁹⁾.

Les MHD, même bien appliquées (Tableau 1) selon les recommandations de 2018⁽¹⁸⁾, reconduites en 2019, ne doivent jamais retarder la mise en route du traitement pharmacologique chez ces patients étiquetés à haut RCV.

1.3 LUTTER CONTRE LA SÉDENTARITÉ

La lutte contre la sédentarité est le second aspect de la modification du mode de vie.

En effet, l'exercice physique permet de diminuer la graisse viscérale⁽⁵⁾, d'augmenter le HDLc, de diminuer le taux de TG⁽⁶⁾ et d'augmenter la sensibilité à l'insuline⁽⁷⁾. Autrement dit, l'activité physique agit sur chaque composant du SM, en réduisant de façon indépendante le risque de MCV⁽⁸⁾.

Dès lors, un exercice physique de 30mn par jour, au minimum 3 fois par semaine, fait partie intégrante du programme de prévention du SM selon les recommandations. La marche rapide, le vélo, la natation, le jogging sont des activités suggérées^(1,8). Le sport d'endurance peut être proposé tout en tenant compte des affections rhumatologiques et cardiologiques associées⁽¹⁾.

L'activité physique est considérée donc comme un outil thérapeutique très efficace dans la prise en charge du patient en SM et son maintien de manière régulière et au long cours est indispensable.

2. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SM

2.1.L'OBÉSITÉ

L'obésité est une maladie chronique complexe. Le seul recours à l'exercice physique et au régime hypocalorique pour sa prise en charge offre selon certains auteurs un résultat modeste⁽¹²⁾. Actuellement, sa prise en charge relève d'un traitement médical et ou chirurgical.

Ces vingt dernières années, la pharmacothérapie de l'obésité a connu de nombreux revers, et actuellement de nouveaux médicaments émergent.

Les approches médicales actuelles de la prise en charge de l'obésité font appel aux molécules à^(13,14):

o **action centrale** qui agissent via la stimulation de la satiété ou l'inhibition de l'appétit (interaction directe entre les voies des neurotransmetteurs)

o **action périphérique** de développement récent et représentées par les analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP)-1. Le **Liraglutide** a été utilisé avec succès dans le traitement du DT2 et, devant la constatation d'effets potentiels, notamment sur la perte pondérale, il est actuellement le seul analogue GLP-1 approuvé pour le traitement de l'obésité.

Récemment, un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, le **Semaglutide**, a été lancé aux États-Unis pour le traitement du DT2. Malgré son effet remarquable sur l'obésité, son utilisation n'est pas encore approuvée dans cette indication.

Comparé à ces deux molécules à action périphérique, **l'Orlistat** a un effet modeste sur la perte pondérale.

2.2. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'HTA est un véritable problème de santé publique et sa prise en charge est basée sur deux stratégies recommandées par les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'hypertension artérielle (ESH)⁽¹⁸⁾.

- Initiation du traitement médicamenteux

Il ressort des dernières recommandations européennes sur l'initiation du traitement antihypertenseur que pour le patient en SM, quel que soit le grade de l'HTA, un traitement antihypertenseur doit être prescrit parallèlement au changement de style de vie ⁽¹⁸⁾.

- Cibles thérapeutiques

En 2019, les experts de l'ESC/ESH sont revenus sur les cibles définies en 2018. Pour la plupart des hypertendus, quelles que soient les comorbidités associées, la cible est de 130/80 mmHg (<140/90mmHg et sans aller au-dessous de 120/70mmHg) à la condition que le traitement antihypertenseur soit bien toléré. Les valeurs cibles de pression artérielle selon le profil patient sont rapportées dans le tableau 2.

Tableau2. Valeurs cibles de pression artérielle(19)

Valeurs cibles de pression artérielle		
Recommandations générales		
Valeur cible de pression artérielle (tous patients) < 140/90mmHg		
- En cas de bonne tolérance < 130/80mmHg - Correspondant à : systolique < 125mmHg (mesure de la pression sur 24h), systolique < 130mmHg (mesure de la pression artérielle à domicile)		
Valeurs cibles de pression diastolique < 80 mm Hg		
Tous les patientshypertendus, indépendamment du risque cardiovasculaireou des comorbidités		
Valeurs cibles de pression artérielle dans les sous -groupes		
Sous- groupes	Age <65ans	Age > 65ans
Hypertension non compliquée	Syst.120-<130, PAS<120	PAS. 130-<140(selon la tolérance)
Coronaropathie	120-<130/70-<80	130-140/70-<80
Maladie rénale chronique	PAS. 130-<140 (selon tolérance et fonction rénale)	
Hypertrophie ventriculaire gauche	PAS. 120-130	
Après accident vasculaire cérébral/AIT	PAS 120-130	

PAS : pression artérielle systolique

Le choix du traitement

Les différentes classes recommandées sont aux nombres de 5 : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), les diurétiques les inhibiteurs calciques(IC)et les β-bloquants(BB). Le choix de ces classes est plus basé sur leur capacité à réduire les évènements cardio-vasculaires et la morbi-mortalité cardio-vasculaire globale que sur leur action sur la baisse de la pression artérielle qui est équivalente.

Les autres classes thérapeutiques, tels que les antihypertenseurs à action centrale et les antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes, en raison de leurs effets secondaires majeurs, sont d'utilisation restreinte. Ils sont indiqués en association avec les autres classes thérapeutiques lorsque la pression artérielle est non contrôlée. Les **bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone** (BSRAA) sont la classe thérapeutique **la plus utilisée**. Le recours au double blocage du système rénine angiotensine pour traiter l'HTA n'est pas recommandé, car aucun effet supplémentaire bénéfique n'est observé ; bien au contraire, il expose à la majoration des effets indésirables rénaux. Le traitement sera individualisé selon le RCV global, les comorbidités et l'âge tel que préconisé dans les derniers guidelines de 2018/ 2019 ⁽¹⁸⁾.

2.3. TRAITEMENT DE LA PRÉHYPERTENSION

Les recommandations sur la prise en charge de la PHTA restent un sujet controversé. A ce jour, aucune étude interventionnelle de haute qualité méthodologique n'est parvenue à montrer un résultat probant dans une population présentant une PHTA⁽²⁰⁾. Mais dans le cas d'une PHTA avec un RCV élevé (maladie cardio-vasculaire ou coronaire avérées), la mise en route du traitement pharmacologique est indiquée ⁽¹⁸⁾.

2.4. TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE

De 2011 à ce jour ⁽²⁶⁻²⁸⁾, les recommandations européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS), s'accordent sur l'évaluation du niveau de RCV total et sur l'intervention thérapeutique de la dyslipidémie. Le risque SCORE est l'outil utilisé pour l'estimation de la mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Toutefois chez le patient en SM, classé d'emblée à haut RCV et dont le profil lipidique expose au risque accru d'évènements cardio-vasculaires via l'athérosclérose, cette démarche ne s'applique pas. La prise en charge relève alors d'un traitement intensif⁽²⁹⁾.

La cible thérapeutique du LDLc est fonction du RCV. Elle est revue à la baisse dans ces dernières recommandations :

- chez les patients **à très haut RCV en prévention secondaire ou primaire**, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% ou atteindre un taux <0.55g/l (classe IA).
- Les sujets en SM et en situation de prévention secondaire relèvent de cette recommandation
- Quant aux patients **à haut RCV**, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% ou atteindre un taux < 0.7g/l (classe IA).
- Les sujets en SM et en prévention primaire relèvent de cette recommandation.

LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

• Statine

La réduction du taux de LDLc, dépend à la fois de l'intensité de la dose et du type de statine utilisée. Une statine à forte dose est celle qui réduit le LDLc de plus de 50%, et elle est d'intensité modérée lorsqu'elle diminue le LDLc de 30-50%.

L'utilisation de statines de forte intensité est recommandée jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre l'objectif de LDLc(classe IA). Elles sont aussi recommandées en première intention chez le sujet à haut risque cardiovasculaire et dans les hypertriglycéridémies (TG >2g/L) (classe I niveau B).

Ezétimibe

Cette nouvelle classe thérapeutique d'agents hypo lipidémiants inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol. Elle est utilisée en seconde ligne en association avec les statines si l'objectif n'est pas atteint (classe I B) ou en cas d'intolérance de ces dernières.

Inhibiteurs du PCSK9

Le gène PCSK9, codant pour l'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante, joue un rôle essentiel dans la régulationde la concentration des particules LDLc.

Récemment, deux **inhibiteurs du PCSK9**, **l'alirocumab** et **l'évolocumab** sont rentrés dans la pharmacopée des traitements permettant de diminuer, chez les patients à haut risque, le taux de

LDLc et donc les évènements cardiovasculaires.

Ils sont indiqués en prévention secondaire et dans les hypercholestérolémies familiales en cas de non atteinte des objectifs de LDLc avec une dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe (classe I)⁽³²⁾

2.5. TRAITEMENT DE LA DYSGLYCÉMIE

Au cours du SM, la prise en charge des états pré diabétiques, comme rapporté précédemment, est basée essentiellement sur la réduction pondérale et l'exercice physique, permettant ainsi de retarder l'installation du DT2.

L'effet bénéfique du changement de style de vie a été démontré dans le Diabetes Prevention Program (DPP) qui a montré, après une randomisation de 10 ans, un taux cumulé de diabète plus faible dans le groupe « intervention » par rapport au groupe témoin⁽¹⁾

CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Metformine

La metformine, malgré son rôle potentiel sur l'insulinosensibilité et les états pré diabétiques bien démontré dans le DPP (une réduction de 30% du risque de survenue d'un diabète par rapport au groupe témoin), elle ne dispose pas d'AMM dans la prévention du DT2.

Glitazones

L'apport des glitazones chez les patients en prédiabète et en insulinorésistance est très bénéfique. En effet, les glitazones sont connues par leurs bienfaits sur la diminution de la glycémie post prandiale, sur l'insulinorésistance, sur la dysfonction endothéliale et sur le processus inflammatoire. Cependant, la survenue d'évènements cardiovasculaires graves a imposé la suspension de leur AMM et leur retrait du marché⁽¹⁾.

Acarbose

L'acarbose est un inhibiteur de l'alpha glucosidase. Il réduit l'absorption intestinale du glucose. Son action principale est observée sur la glycémie post prandiale qui est considérée comme un facteur de risque indépendant de MCV⁽³³⁾.

Le rôle bénéfique du traitement par l'acarbose a été rapporté dans l'étude STOPNIDDM⁽³⁴⁾, où sa prescription précoce chez les patients intolérants au glucose a permis de réduire de 25% le risque de développer un diabète. Il était également associé à une baisse de 49 % du risque d'évènements cardiovasculaires et de 34 % de celui de développer une HTA⁽¹⁾ L'inconvénient avec cette classe thérapeutique est lié d'une part à la fréquence des effets secondaires notamment digestifs et d'autre part à la nécessité de prendre trois prises quotidiennes, mettant en jeu l'observance du traitement.

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'OBÉSITÉ

La chirurgie bariatrique (CB) est la seconde arme thérapeutique utilisée dans la prise en charge de l'obésité. Initialement perçue comme « un traitement agressif et exclusivement symptomatique », cette nouvelle approche connaît aujourd'hui un développement important nécessitant un consentement éclairé du patient⁽¹⁵⁾.

La CB permet au patient d'obtenir :

- une perte de poids significative et durable,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une rémission ou une amélioration des comorbidités liées à l'obésité et une augmentation de l'espérance de vie.

Ses principales indications et contre-indications sont résumées dans le tableau 3.

Tableau3. . Les principales indications et contre-indications de la CB(17).

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
•En 1ère intention en cas d’IMC > 40 kg/m2 ou IMC > 35 kg/m2 associé à au moins une comorbidité : HTA, SAOS, troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères (maladies ostéo-articulaires invalidantes, NASH). •En 2ème intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6–12 mois. •Absence de perte de poids suffisante ou absence de maintien de la perte de poids	•Troubles cognitifs ou mentaux sévères •Troubles du comportement alimentaire sévères et non stabilisés •Incapacité prévisible du patient a` participer a` un suivi médical prolongé •Dépendance à l'alcool et autres toxicomanies •Absence de prise en charge médicale préalable identifiée •Maladies mettant en jeu le pronostic vital a` court et moyen terme •Contre-indications à l'anesthésie générale.

SAOS : syndrome d’apnée obstructif du sommeil. NASH : non alcoolic steato-hepatitis

CONCLUSION

Le SM est un concept clinico-biologique complexe et multifactorielle. Le changement du mode de vie alimentaire et la sédentarité sont les déterminants essentiels de son apparition auxquels se surajoute la prédisposition génétique. Le traitement médical doit être institué au moment opportun pour prévenir la survenue du diabète et les événements cardio-vasculaires et rénaux. Il doit être considéré comme un accompagnement des modifications de mode de vie qui restent le pivot de la prise en charge.

MOTS CLÉS

Syndrome métabolique – Modifications du style de vie - analogues du GLP1- Inhibiteurs du PCSK9- Chirurgie bariatrique

BIBLIOGRAPHIE

- Hansel B, Bastard J, Bruckert E. Syndrome métabolique. Endocrinologie-nutrition. 2011.
- Scheen A. Le syndrome métabolique: physiopathologie et traitement. Athérosclérose, athérothrombose. 2006;162-90.
- Gin H, Rigalleau V. Insulinorésistance: approches thérapeutiques. 1999.
- Andreelli F, Ziegler O, editors. Comment prendre en charge le syndrome métabolique? Annales d'endocrinologie; 2005: Elsevier.
- Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2000;133(2):92-103.
- Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao D, Rankinen T, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2003;35(10):1703-9.
- Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004;53(2):294-305.
- Boursier V. Le syndrome métabolique. Journal des maladies vasculaires. 2006;31(4):190-201.
- Baudet M, Daugareil C, Ferrieres J, editors. Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques. Annales de cardiologie et d'angeiologie; 2012: Elsevier.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. Jama. 2004;292(12):1440-6.
- Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. Diabetes care. 2005;28(12):2823-31.
- Favre L, Golay A. L'évolution nécessaire du traitement de l'obésité. 2019.
- Gargallo-Vaamonde J, Frühbeck G, Salvador J. New advances and novel approaches in obesity pharmacotherapy. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2019;4:75-82.
- Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. Canadian Journal of Cardiology. 2015;31(2):142-52.
- R. Caiazzo LA, F. Pattou. Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère. Médecine des maladies Métaboliques. 2008 2 (5):467-71.
- Ciangura C, Corigliano N. Chirurgie de l'obésité et ses complications. La Revue de medecine interne. 2012;33(6):318-27.

- Ciangura C, Nocca D, Lindecker V. Recommandations de bonnes pratiques pour la chirurgie de l'obésité. La Presse Médicale. 2010;39(9):953-9.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018;39(33):3021-104.
- Frederick Bierreth CG, Thomas Dieterlea. Des nouvelles lignes directrices européennes sur l'hypertension. Primary And Hospital Care – Médecine Interne Générale. 2018;18(15):265–9.
- Huang Y, Cai X, Li Y, De Jonghe M, Fraipont B. Préhypertension: risque d'AVC augmenté? minerva. 2014;13(9):114.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. New England journal of medicine. 2001;344(1):3-10.
- Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. Archives of internal medicine. 1993;153(7):849-58.
- Kumanyika S, Cook N, Cutler J, Belden L, Brewer A, Cohen J, et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. Journal of human hypertension. 2005;19(1):33.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. Jama. 2003;289(19):2560-71.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013;22(4):193-278.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal. 2016;37(39):2999-3058.
- Franc, ois Mach CB, Alberico L. Catapano, Konstantinos C. Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon,M. John Chapman et al. 2019 ESC/EASGuidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipidmodification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal 2019;00:1 78.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 2011;32(14):1769-818.
- Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutrition clinique et métabolisme. 2007;21(1):9-16.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2097-107.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJ, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2018;39(14):1131-43.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Archives of internal medicine. 2004;164(19):2090-5.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. The Lancet. 2002;359(9323):2072-7.