



Double fardeau nutritionnel (DFN) Pôle francophone en Afrique

www.poledfn.org

DFN
Double Fardeau Nutritionnel

Faculté de médecine
Département de nutrition
Unité de Santé Internationale

Université
de Montréal



Centre collaborateur OMS sur la transition
nutritionnelle et le développement, Canada



Organisation
mondiale de la Santé

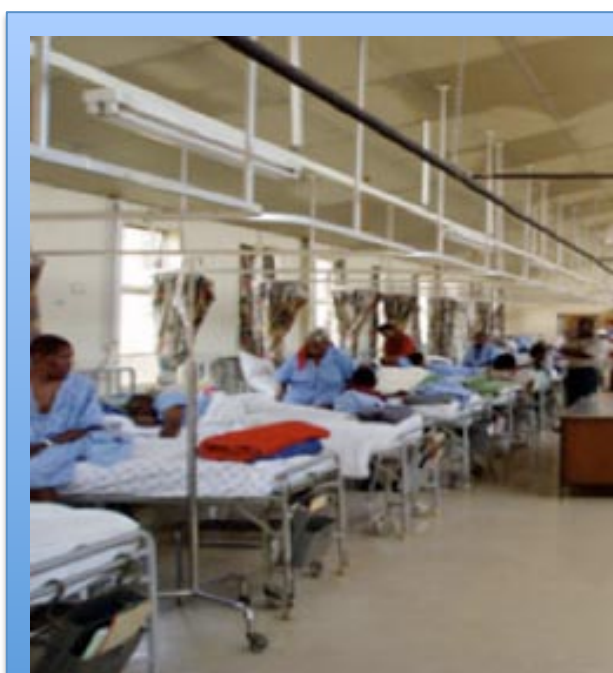


IRSP
Institut Régional
de Santé Publique

Bénin : ISBA, Université d'Abomey-Calavi (UAC)
Burkina Faso : IRSS, Université de Ouagadougou (UO)
Mali : Hôpital et Université de Bamako; Santé Diabète (ONG)
Région francophone ouest-africaine : HKI, OMS
Partenariat subventionné par l'Agence canadienne de
développement international (ACDI) 2008-2014

Facteurs de risque : Les ennemis à combattre

Dossier préparé par Maryse Hamelin Raynaud (mars 2009)



Service de cardiologie à Soweto (Afrique du Sud)
Source: Heart Failure Society of South Africa
(www.hefssa.org)

Les maladies cardiovasculaires handicapent et tuent. Elles menacent le développement de l'individu, de sa famille et de la société. Les accidents ischémiques cardiaques et cérébraux et l'insuffisance cardiaque dominent le tableau mondial des maladies cardiovasculaires. D'autres pathologies, au premier rang desquelles les cardiopathies emboligènes d'origine rhumatismale restent encore un sérieux problème dans de nombreux pays en développement, mais leur poids dans le fardeau mondial des maladies cardiovasculaires est faible.

L'athérosclérose est la lésion pathologique responsable des accidents vasculaires ischémiques et avec l'hypertension artérielle la plus communément impliquée dans l'insuffisance cardiaque.

L'athérosclérose est une atteinte inflammatoire chronique de la paroi artérielle d'origine multifactorielle. Elle est d'installation lente et progressive. Au stade de la plaque d'athérome qui infiltre et épaissit la paroi, la lésion reste silencieuse pendant de nombreuses années. Ce n'est que lorsque survient la thrombose engendrée par l'instabilité de la plaque que la lésion passe de la quiescence à l'ischémie clinique. Quand l'ischémie coronarienne ou cérébrale « parle » cliniquement, les lésions artérielles sont déjà très évoluées.

Il est indispensable d'agir en amont des accidents ischémiques. En d'autres termes, il faut identifier tous les facteurs toxiques pour le système cardiovasculaire.

Depuis presque cent ans, le cholestérol est reconnu comme un acteur central de l'athérogénèse.

En 1913, deux chercheurs, Anitchkov et Chalotov ont été les premiers à montrer qu'une alimentation riche en cholestérol détermine des lésions artérielles athéromateuses chez le lapin.

L'infiltration de la paroi artérielle par les lipides, au cours de l'athérosclérose a par la suite été largement décrite sur le plan macroscopique, histologique et ultrastructural.

L'athérosclérose se caractérise par une accumulation du cholestérol et de ses esters dans les macrophages et dans la matrice extra-cellulaire de la média artérielle. Le cholestérol lié au LDL (lipoprotéine de basse densité) contribue de façon majeure à la formation initiale des lésions artérielles et à la pérennisation des phénomènes inflammatoires au sein de la paroi.

Il faut concevoir l'athérosclérose comme une atteinte multifactorielle complexe. Quatre grands facteurs ont une toxicité artérielle majeure: l'hypercholestérolémie, le tabac, l'hypertension artérielle et le diabète.

Dès les années 1950, les études épidémiologiques ont reconnu chacun de ces facteurs comme exposant à un très haut risque de morbidité et mortalité cardio-vasculaire. Leur



(photo de gauche) : On estime à 5 millions le nombre de décès annuels liés au tabac. Selon l'OMS, l'industrie du tabac devrait augmenter de 16% son marché en Afrique dans les 10 ans à venir. Photo : AFP. Source: www.rfi.fr

(photo du centre-gauche) : Vendeur de sandwich à la viande sur le marché de Bagdad (Irak). Les graisses alimentaires, particulièrement les graisses saturées sont les plus importants déterminants de l'augmentation de la cholestérolémie. Photo : UPI/Khaligh Ali. Source : www.lemonde.fr

(photo du centre-droite) : Somalie. Dans le monde, presque un milliard d'adultes souffre d'hypertension artérielle. Soit plus d'un adulte sur quatre. Photo : Chronicle/Michael Macer. Source : www.msf.org/somalie

(photo de droite) : L'une des 10,4 millions de personnes vivant actuellement avec le diabète en Afrique. On estime à 3,8% la prévalence du diabète dans le monde. Photo : Jesper Westley (www.jesperwestley.com) à World Diabetes Foundation

risque cumulé est supérieur à la somme de chacun des risques.

À l'exception de la consommation de tabac, sous dépendance environnementale, les trois autres facteurs sont le résultat de l'interaction entre la génétique et l'environnement.

L'hypercholestérolémie n'est pas le seul agent athérogène en cause. Il est acquis que la toxicité artérielle du cholestérol dépend des lipoprotéines impliquées dans son transport. Plusieurs anomalies lipidiques sont reconnues comme facteurs de risque : augmentation du cholestérol total, augmentation du LDL cholestérol, diminution du HDL cholestérol (cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité) et augmentation des triglycérides.

Le tabagisme, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et le diabète ainsi que les antécédents familiaux et l'âge sont la base des scores de risque, tels le score de Framingham, qui permettent de calculer le risque cardiovasculaire individuel.

Au cours des dernières décennies, les interventions populationnelles et individuelles ont ciblé les quatre grands facteurs de l'athérogénèse et, en priorité, les deux premiers tueurs cardiovasculaires que sont le tabac et le cholestérol.

Dans les pays développés, malgré l'amélioration remarquable de la prévention et des traitements, les maladies cardiovasculaires y demeurent le premier fardeau de morbidité et de mortalité. Leur taux a reculé de 2% à 3% par an au cours des années 1970 et 1980. Mais depuis lors, les chiffres stagnent.

Certes il est clair que l'on doit faire mieux dans la lutte contre ces facteurs à haut risque partout dans le monde et encore plus dans les pays en développement qui n'ont pas bénéficié autant des avancées thérapeutiques et des campagnes de prévention que les pays développés.

Mais si le taux des maladies cardiovasculaires atteint un tel niveau mondial c'est aussi parce que les cibles se sont modifiées. Autrement dit, les quatre facteurs de risque traditionnels ne suffisent plus à capturer le risque cardiovasculaire global.

Au tournant de ce siècle, le paysage des facteurs de risque cardiovasculaire a évolué

Les ennemis traditionnels ne sont pas éradiqués et certains pèsent plus lourd : en moins d'une génération, le diabète est devenu l'une des principales portes d'entrée dans la maladie cardiovasculaire.

De nouveaux ennemis émergent : la piètre qualité de l'alimentation, la sédentarité, l'obésité sont de nouveaux facteurs de risque avec lesquels il faut désormais compter.

L'Interheart Study, étude cas-témoin menée dans 52 pays, en développement et développés, a montré qu'un ensemble de neuf facteurs modifiables expliquent 90% des

cas d'infarctus du myocarde chez les hommes et 94% chez les femmes (Yusuf et al 2004).

Cette étude marque un tournant historique. Elle a profondément modifié la conception des déterminants de l'athérosclérose.

D'une part, partout dans le monde, à tout âge de la vie adulte, quel que soit le sexe, et quelle que soit l'ethnicité, les mêmes facteurs contribuent à la quasi-totalité des infarctus du myocarde : sept facteurs de risque - tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, obésité, faible consommation de fruits et légumes et stress psycho-social - ainsi que deux facteurs protecteurs - activité physique régulière et consommation modérée d'alcool.

D'autre part, l'obésité abdominale devient un facteur de risque athérogène à part entière, indépendant des quatre facteurs traditionnels. Et elle prédit un premier accident coronarien avec une puissance plus forte que l'obésité totale (Yusuf et al 2005).

Les cinq facteurs, tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, hypertension artérielle et obésité abdominale expliquent à eux seuls 80% des cas de premier infarctus.

Enfin, les facteurs du mode de vie sont reconnus comme contribuant d'une façon indépendante au risque de cardiopathie ischémique. Les auteurs de l'étude estiment qu'un non fumeur, pratiquant une activité physique régulière et consommant des fruits et légumes pourrait réduire de plus de trois-quarts son risque d'infarctus du myocarde comparé à un fumeur, sédentaire et ayant une médiocre alimentation.

Considérant les facteurs de risque d'accidents vasculaires cérébraux, on ne dispose actuellement d'aucune étude d'une ampleur équivalente à celle de l'Interheart Study. À l'échelle plus restreinte des seuls pays développés, les études identifient les mêmes neuf facteurs modifiables, comportementaux et biologiques.

L'Epic Norfolk Study (European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk Study) va dans le même sens que l'Interheart Study avec une méthodologie différente. Cette étude anglaise prospective menée sur dix ans, montre qu'un mode de vie santé, intégrant l'abstinence tabagique totale, l'activité physique régulière ainsi que la consommation de fruits et légumes et modérée d'alcool réduit de moitié l'incidence d'accident vasculaire cérébral (Myint et al 2009).

Ces études montrent clairement que les maladies cardiovasculaires sont des pathologies multifactorielles complexes sous influence environnementale. Ce qui n'exclut pas qu'une prédisposition génétique puisse exister et exercer son influence. Mais en l'état actuel il est clair que l'environnement est un déterminant crucial.

Le développement des maladies cardiovasculaires s'inscrit dans une perspective écologique

Le milieu urbain, dans ses dimensions physiques et socio-économiques, est un terreau favorable à l'éclosion des maladies ischémiques cardiaques et cérébrales. Stress psychosocial, tabagisme, sédentarité et faible consommation de fruits et légumes sont des conditions qui ne sont pas rares en milieu urbain. Elles ont un impact direct sur le système cardiovasculaire et entretiennent l'obésité elle-même moteur du diabète de type 2.



Source : www.heartfailure-europe.com

La vie urbaine obésogène, diabétogène et athérogène est potentiellement une situation à haut risque pour la santé cardiovasculaire.

Les facteurs de risque sont sous influence environnementale. Le diabète de type 2, l'obésité et la piètre nutrition méritent une attention particulière

Le diabète de type 2, l'obésité et la piètre nutrition sont les nouveaux ennemis cardiovasculaires à abattre comme l'ont été le cholestérol et le tabac au cours de la deuxième moitié du XXème siècle. Mais ce sont des ennemis qui s'ajoutent aux précédents car l'hypercholestérolémie et le tabagisme ne sont pas parfaitement contrôlés.

Le contrôle du diabète, de l'obésité et de la piètre nutrition nécessite de modifier l'angle d'attaque. L'approche de type curatif comme elle l'est pour le cholestérol ou l'hypertension artérielle ou l'approche individuelle comme elle a été faite pour le tabac sera insuffisante. Les nouveaux ennemis cardiovasculaires sont évitables à condition de tenir compte de l'environnement physique et social et économique dans lesquels ils prennent racine.

L'expansion du diabète de type 2 est parallèle à celle de l'obésité. En une génération, le diabète de type 2 est passé de la rareté à l'épidémie

Tous types confondus, en 1985, à peine 0.6% de la population mondiale souffrait de diabète, contre 2.8%, en 2000 et 3.8% en 2005. 90% des cas actuellement diagnostiqués dans le monde sont de type 2.

La dangerosité de la maladie diabétique et en particulier sa dangerosité cardiovasculaire est développée ailleurs sur ce site (diabète : les faits).

Rappelons que le diabète de type 2 équivaut, en termes de mortalité, à un antécédent d'infarctus du myocarde. Autrement dit, la mortalité d'origine cardiovasculaire et toutes



Salle de consultation d'une clinique du diabète (Inde).
Photo : Namas Bhojani. Source : The New York Times (www.nytimes.com)

causes confondues est la même chez le diabétique de type 2 n'ayant jamais fait d'infarctus que chez le non diabétique ayant fait un infarctus.

En ce début de siècle, le diabète de type 2 constitue l'une des principales portes d'entrée dans les maladies cardiovasculaires.

Son association, non fortuite à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypertension artérielle et les anomalies lipidiques, fait du diabète un facteur de risque et de gravité de la maladie ischémique.

L'obésité est de très loin la principale cause du diabète de type 2.

L'épidémie de diabète est parallèle à celle de l'obésité. Mais l'obésité contribue aussi directement à l'épidémie des maladies cardiovasculaires.

Clairement, diabète et maladies cardiovasculaires sont indissociables. Pour une gestion optimale du risque cardiovasculaire global, il est devenu nécessaire d'intégrer dans une même approche les facteurs de risque de diabète et de maladies ischémiques.

Jean-Pierre Després a proposé le terme de facteurs cardiométaboliques pour désigner l'ensemble des facteurs qui mènent aux deux maladies (Després et al 2008). À cet égard, l'obésité est un facteur d'une extrême importance car elle alimente la diabétogénèse et l'athérogénèse.

L'obésité n'est pas une entité homogène. Sa morbidité cardiométabolique dépend essentiellement de la répartition viscérale abdominale de la graisse corporelle en excès.

En 1988 Gerald Reaven a émis l'hypothèse que l'insulinorésistance est une anomalie pivot à la fois diabétogène et athérogène (Reaven 1988).

L'insulinorésistance cristallise autour d'elle plusieurs anomalies métaboliques incluant la diminution du HDL cholestérol (cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité) ainsi que l'augmentation des triglycérides, de la glycémie et de la pression artérielle.

Le concept de syndrome métabolique, initialement nommé syndrome X puis transitoirement syndrome d'insulinorésistance était né.

La proposition conceptuelle de Gérald Reaven en assumant que l'insulinorésistance conduit au diabète et aux maladies cardiovasculaires a représenté un pas décisif dans la compréhension de la physiopathologie de ces deux maladies.

L'insulinorésistance se rencontre le plus fréquemment chez les sujets présentant une obésité abdominale. De très nombreuses études épidémiologiques montrent que la distribution de la graisse corporelle au niveau viscéral abdominal est fortement corrélée aux anomalies du syndrome décrit par Gérald Reaven - insulinorésistance, dysglycémie, dyslipidémie et augmentation de la pression artérielle — auxquelles s'ajoutent des anomalies inflammatoires et de la coagulation.

Le syndrome métabolique est un syndrome et non une maladie caractérisée. Donc au sens strict du terme, c'est une entité clinique mais non une entité étiologique.

De fait, Il y a toujours débat sur l'étiologie du syndrome métabolique. Pour de nombreux auteurs, la graisse viscérale apparaît comme le mécanisme physiopathologique fondamental qui unifie les différentes composantes du syndrome métabolique. Pour d'autres auteurs, l'insulinorésistance est l'élément—clé.

Le syndrome métabolique admet probablement les deux étiologies. Des facteurs autres que la graisse viscérale déclenchent une insulinorésistance, par exemple l'infection, le stress oxydatif ou l'exposition à la malnutrition précoce (voir : Origine précoce des maladies chroniques). Ces étiologies sont évidemment à retenir pour les populations de certains pays en développement confrontées aux infections et à la malnutrition.

Jean-Pierre Després compare le syndrome métabolique à un iceberg inflammatoire, insulinorésistant et pro-thrombotique. Les anomalies des glucides, lipides et de la pression artérielle en sont la partie émergée (Després et al 2008). Cet iceberg se rencontre le plus fréquemment chez les sujets ayant une adiposité viscérale abdominale en excès. Cette image a le grand mérite d'unifier les deux conceptions du syndrome métabolique.



Céramiques mexicaines.

Source : <http://aof.reviews.org/index4033.html>

Le syndrome métabolique lie diabète et maladies cardiovasculaires. Les anomalies qui le composent se rencontrent le plus fréquemment chez les sujets ayant une obésité abdominale.

Le syndrome métabolique multiplie par deux le risque de maladie cardiovasculaire et par trois à cinq le risque de diabète (Bansilal et al 2007).

Le syndrome métabolique expose au risque indéniable de développer ces deux maladies. Pourtant, l'intérêt du syndrome métabolique en tant qu'outil de prédiction du risque cardiovasculaire en l'état actuel ne fait toujours pas l'unanimité. Il y a accord sur ses composantes essentielles mais absence de consensus sur son étiologie (obésité abdominale vs insulino-résistance) et divergence sur les valeurs-seuils de ses composants. Argument de poids limitant son utilisation épidémiologique : pour certains auteurs, l'entité syndrome métabolique n'ajoute rien en termes de prédiction de risque cardiovasculaire que le risque prédit par la somme de ses composants individuels.

Ces limites sont parfaitement justifiées, mais le grand intérêt du syndrome métabolique est ailleurs.

Le syndrome métabolique identifie des sujets à risque élevé d'accidents cardiovasculaires et de diabète. Les anomalies qui le composent sont modérées et échappent donc aux algorithmes des scores de risque.

L'intérêt est donc de dépister des sujets qui sont en amont de l'hypertension artérielle et du diabète, qui n'ont pas nécessairement d'hypercholestérolémie mais qui ont une augmentation des triglycérides ou une diminution du HDL cholestérol. À ce stade, il n'existe pas d'approche médicamenteuse codifiée et parfaitement appropriée. Pourtant le risque cardiovasculaire et de diabète est indéniablement présent et déjà élevé. La seule stratégie envisageable passe par la modification du mode de vie, essentiellement par une saine alimentation et une activité physique régulière.

Les interventions qui ont cherché à réduire l'obésité abdominale en ciblant l'alimentation et l'activité physique ont amélioré le profil glycémique, lipidique, tensionnel et inflammatoire. Il est intéressant à noter que c'est bien l'adiposité abdominale qui est en cause : l'amélioration des facteurs métaboliques s'observe aussi avec la seule réduction du tour de taille - indicateur reconnu d'adiposité viscérale - sans perte de poids associée.

Ce qui illustre à quel point l'obésité abdominale contribue au développement du syndrome métabolique et combien les bénéfices d'un mode de vie sain vont au-delà de la seule perte de poids.

Une alimentation de médiocre qualité joue un rôle crucial dans l'athérogénèse et la diabétogénèse.

La piètre nutrition a un impact direct sur les maladies cardiovasculaires et elle est impliquée dans le développement de la quasi-totalité des facteurs cardiométaboliques.

Une alimentation riche en graisses saturées, pauvres en fibres et fruits et légumes ainsi que la consommation de produits usinés et de boissons gazeuses sont des déterminants essentiels des dyslipidémies, de l'augmentation de la pression artérielle, de l'obésité, de l'insulinorésistance et de l'inflammation.

Nous ferons un survol volontairement limité aux évidences solidement établies par les études animales, épidémiologiques et les essais cliniques. Pour en savoir plus nous renvoyons aux deux revues de littérature qui font le point sur l'état actuel des connaissances (Getz G et al 2007 - Van Horn L et al 2008).

Le niveau des apports alimentaires en cholestérol et en graisses régule le niveau plasmatique du cholestérol total et du LDL cholestérol. Une alimentation riche en graisses saturées, augmente les taux plasmatiques du cholestérol total et du LDL cholestérol ainsi que le risque d'accidents ischémiques, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. À l'inverse une alimentation riche en graisses insaturées diminue les taux plasmatiques du cholestérol total et du LDL cholestérol et le risque d'accidents ischémiques.

Les acides gras oméga 3, sous-classe de graisses insaturées, en plus de leur action bénéfique sur les lipoprotéines et la cholestérolémie ont un effet hypotriglycéridémiant, hypotenseur et anti-inflammatoire.

Une alimentation riche en fibres réduit le risque de mortalité cardiovasculaire et de mortalité totale, toutes causes confondues. Elle diminue le niveau plasmatique du cholestérol, du LDL cholestérol et des triglycérides.

L'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît la consommation de fruits et légumes comme seul indicateur alimentaire de son programme de surveillance des maladies chroniques.

Par leur richesse en de très nombreux anti-oxydants, en fibres, en potassium et en magnésium, les fruits et les légumes sont le protecteur numéro un du système cardiovasculaire. Ils sont loin d'avoir livré tous les secrets de leurs bienfaits. Mais leur grande force tient probablement au fait qu'ils agissent simultanément sur plusieurs voies métaboliques.

Une alimentation riche en fruits et légumes diminue les marqueurs de l'inflammation, du stress oxydatif et améliore l'hémostase : trois acteurs impliqués dans le développement de l'athérosclérose, de l'hypertension artérielle et du syndrome métabolique.

L'obésité est le résultat d'un déséquilibre énergétique, les apports dépassant les dépenses. Tout apport d'énergie en excès d'où qu'il vienne sera inévitablement stocké



Malaisie

Équateur

Rwanda

Saint Domingue

Cambodge

La consommation de fruits et légumes est l'indicateur alimentaire du programme de surveillance des maladies chroniques instauré par l'Organisation Mondiale de la Santé.

dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. De ce point de vue, aucun macronutriment n'est plus spécifiquement associé qu'un autre au risque d'obésité. Lipides et glucides se valent. En revanche, les études suggèrent que les glucides raffinés perturbent les mécanismes de contrôle de l'appétit. Après un repas riche en glucides rapides, on se sent rassasié du moins dans un premier temps. La glycémie s'élève. Mais sous l'afflux d'insuline, elle descend à un niveau trop bas. Ce qui a pour conséquence de déclencher le besoin de s'alimenter à nouveau. Les glucides raffinés entretiennent la faim. Il est donc possible que leur consommation favorise la prise de poids.

Ce survol très général et forcément schématisé ne peut se conclure sans mentionner les aliments usinés et les boissons gazeuses.

La transformation industrielle des aliments nécessite d'hydrogéner les graisses insaturées afin, entre autres raisons, d'avoir une meilleure conservation. Les graisses insaturées naturelles sont des graisses cis qui, nous venons de le voir, sont bénéfiques pour la santé cardiovasculaire. L'hydrogénation les transforme en graisses trans. Cette modification physico-chimique leur confère une très haute athérogénicité. Les graisses trans dégradent plus le profil lipidique que ne le font les graisses saturées. Elles augmentent les niveaux plasmatiques du cholestérol total, du LDL cholestérol et diminuent le HDL cholestérol.

Les préparations usinées présentent une haute teneur en sel pour des raisons de conservation autant que d'amélioration du goût. Le sodium est avec le potassium le déterminant alimentaire essentiel de la régulation de pression artérielle. Il est incontestable qu'il y a un lien entre l'apport sodé et le niveau de pression artérielle. On estime que dans les pays développés, environ 20% du sodium consommé sont présents naturellement dans les aliments, ajoutés pendant la cuisson ou au cours du repas. Le reste, soit 80% provient de la transformation des aliments. La consommation excessive

des aliments usinés expose au risque potentiel d'hypertension artérielle. Cela d'autant plus que l'individu est génétiquement prédisposé.

L'appétence innée des êtres humains pour le goût sucré est largement exploitée par l'industrie agro-alimentaire. Le fructose est en passe de remplacer le sucrose dans de nombreux produits et particulièrement dans les boissons. Chez l'animal, le sucrose et le fructose diminuent la sensibilité à l'insuline et augmentent la triglycéridémie. Chez l'homme, le fructose est suspecté de favoriser une insulino-résistance et de développer le syndrome métabolique.

Une alimentation de bonne qualité nutritionnelle ne repose pas uniquement, loin s'en faut, sur le choix individuel. Encore faut-il que l'individu ait la possibilité de choisir.

La pauvreté surtout urbaine ne permet pas toujours de tels choix. Les aliments denses en énergie mais de faible qualité nutritionnelle sont plus accessibles, moins chers et prêts à consommer à la différence des fruits et légumes plus chers et nécessitant préparation, cuisson, donc ressources matérielles.

Les maladies cardiovasculaires et le diabète brisent d'une façon permanente le bien-être physique, psychologique et économique de l'individu et de sa famille. La maladie engendre un appauvrissement personnel et familial.

Pour briser le cercle infernal de l'insécurité alimentaire et de la maladie il faut une volonté publique qui permette d'accéder aux structures de soins et à un environnement physique et socio-économique favorable au bien-être général et cardiovasculaire en particulier.

Références

- Bansilal S, Farkouh ME and Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 6B-14B
- Després J-P, Cartier M, Côté M and Arsenault B J. The concept of cardiometabolic risk : Bridging the fields of diabetology and cardiology. *Annals of Medicine* 2008; 40: 514-523
- Getz G S and Reardon C A. Nutrition and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2007; 27: 2499-2506
- Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton P M, Burke F, Carson J A S, Champagne C M, Karmally W and Sikand G. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 287-331
- Myint P K, Luben R N, Wareham N J, Bingham S A and Khaw K-T. *BMJ* 2009; 338: b349 Doi :10.1136/bmj.b349
- Reaven G M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9348): 937-52.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1589-91.