

QUELLES ÉVIDENCES POUR QUELLES INTERVENTIONS DIÉTÉTIQUES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE ?

O. DESCAMPS, MD, PHD.

Correspondance :
Olivier Descamps
Hôpital de Jolimont
159, rue Ferrer
7100 Haine Saint-Paul
Clinique de Prévention Cardiovasculaire
et Centre de Recherche Médicale de Jolimont
Département de Médecine Interne
E-mail : descaoli@skynet.be,
Tel: 064/233167; Fax : 064/233842

Les recommandations diététiques sont un élément-clé dans la stratégie de prévention des maladies cardiovasculaires. Ces interventions avaient d'abord été surtout étudiées pour leurs effets sur les « facteurs de risque » tels que l'obésité, les dyslipidémies et l'hypertension. Depuis quelques années, elles sont également étudiées pour leur action sur d'autres paramètres dit « intermédiaires » en relation avec l'athérosclérose tels que l'inflammation, l'insulino-résistance, le stress oxydatif, la fonction endothéliale ou l'épaississement de la paroi (complexe intima/média) des artères carotidiennes.

On pêche toutefois par manque d'études dites « d'intervention » c'est-à-dire, étudiant les effets d'un changement diététique ou d'une supplémentation diététique sur les événements cardiovasculaires cliniques tels que infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, mortalité cardiaque ou mortalité globale. Ces dernières études exigent d'examiner pendant de très longues périodes des cohortes importantes de patients à haut risque. Ces conditions sont en effet nécessaires pour qu'au bout de l'étude, il y ait suffisamment « d'événements cliniques ». De ce nombre dépend la puissance de l'analyse statistique pour confirmer ou infirmer l'association de l'intervention avec un bénéfice et calculer avec le plus de précision possible le pourcentage de réduction du risque sur une période donnée. Or, obtenir la compliance des patients pour un changement de leur alimentation pendant plusieurs années n'est pas simple. Une autre difficulté émane de nos stratégies actuelles de prévention cardiovasculaire. Les traitements médicamenteux préventifs tels les statines ont montré une efficacité indéniable et rapide. Et donc, la plupart des patients à haut risque sont déjà traités par ces médicaments. Ethiquement, il devient difficile de soustraire ou de retarder ces traitements médicamenteux chez les patients à haut risque. Prouver l'efficacité d'interventions diététiques seules devient donc une tâche délicate. On procède donc de plus en plus à l'étude de l'effet d'interaction de variations diététiques chez des patients traités par des médicaments. Ce qui ouvre une nouvelle discipline à l'intersection de la diététique et de la pharmacologie.

Le présent article n'a pas pour but de revoir systématiquement toutes les évidences ; mais plutôt d'inciter à la réflexion sur les

connaissances actuelles en matière des quelques interventions diététiques dans le domaine cardiovasculaire. Pour limiter l'ampleur de l'article, nous n'aborderons aussi que quelques types d'interventions diététiques : les régimes modifiant l'apport quantitatif en graisses ou en hydrates de carbone, les régimes modifiant la qualité des acides gras, les suppléments et substitutions par des produits enrichis en stérols végétaux et en protéines de soja.

1. MODULER L'APPORT QUANTITATIF EN CALORIES (GRAISSES OU HYDRATES DE CARBONE)

Actuellement, l'apport alimentaire typique d'un belge est composé (en terme calorique) de 46 % de carbo-hydrates, de 39 % de graisses (16% graisses saturées, 14% monoinsaturées et 7 % polyinsaturées) et de 16 % de protéines¹. Afin

¹ Enquête de consommation alimentaire, Belgique, 2004. Une cohorte de 3249 personnes de 15 ans et plus ont été interrogées sur les habitudes alimentaires. <http://www.iph.fgov.be/nutria/>. Food Consumption Survey Interactive Analysis (NUTRIA) Belgium 2004. Cox B, Debacker N, De Vriese S, Drieskens S, Huybrechts I, Moreau M, Temme L, Van Oyen H. Unit of Epidemiology, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium

d'améliorer la santé cardiovasculaire et d'éviter la prise de poids, il a été proposé diverses stratégies diététiques, dont la plus intuitive est de diminuer l'apport en calories. Ceci peut se faire par une restriction des graisses ou d'autres moyens.

1.1. RÉDUIRE L'APPORT CALORIQUE PAR RÉDUCTION DES GRAISSES ALIMENTAIRES

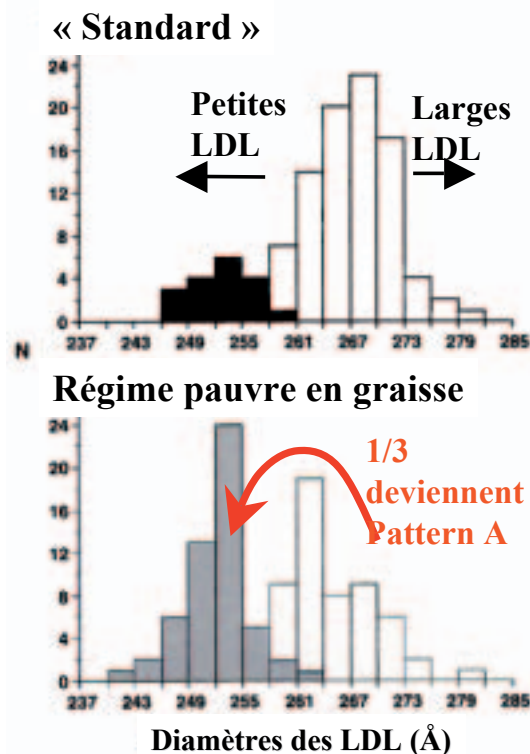
Une restriction des graisses semble *a priori* une solution intéressante vu que l'apport énergétique des graisses est de 9 kcal par gramme comparé à 4 kcal par gramme pour les carbo-hydrates ou les protéines. Cette stratégie, très intuitive pour induire une balance énergétique négative, a été adoptée par la plupart des programmes de perte de poids tels que celui de « Weight-Watchers ».

Les choses ne sont toutefois pas si simples. Par exemple, le régime appauvri en graisse s'accompagne bien d'une diminution du taux de cholestérol LDL, ce qui *a priori* est bénéfique. La compensation en hydrate de carbone (pour maintenir la balance calorique), résulte toutefois en une augmentation du taux des triglycérides et une diminution du taux de cholestérol HDL (figure 1). En examinant de plus près les fractions qui

Figure 1 – Réduction des graisses alimentaires et variations des sous populations de particules LDL.

Objectifs	Pauvre en graisse (24%) Riche en Glucides (60%)
LDL cholestérol	↓
Triglycerides	↑
HDL cholestérol	↓
petites et denses LDL	↑

Type A: larges LDL
Type B: LDL petites et denses



Nordmann AJ et al. Arch Intern Med 2006;166:285-293.

composent les particules LDL, on s'aperçoit que ce qui contribue à la baisse du cholestérol LDL est surtout une réduction de la taille des particules (figure 1) tandis que leur nombre diminue moins. D'où une proportion plus élevée de particules LDL petites et denses, dont on sait le caractère athérogène (1). Ce qui rend compliqué la déduction des effets réels sur le risque cardio-vasculaire à partir de ces données du profil lipidique.

Que sait-on des effets de ces régimes sur le plan cardiovasculaire ? Une seule étude d'intervention a effectivement été réalisée : « Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial » (2). Cette étude incluait 48 835 femmes post ménopausées et étudiait pendant huit ans l'effet d'un régime appauvri en graisse (objectif = 20% des calories totales) *versus* une alimentation standard sur les événements cardiovasculaires. Les résultats étaient décevants. D'abord, par la faible compliance au régime proposé, puisqu'en moyenne, la réduction de l'apport en graisses s'est limité à 8% de l'apport initial (identique pour tous les types de graisses, voir plus loin). Ensuite, par le peu d'effets cardiovasculaires chez les patientes puisque il n'y avait aucune différence en terme de mortalité et de morbidité quel que soit le type de régime. Tout n'était pas vain, puisque on a pu constater une tendance (non significative statistiquement toutefois) à un moindre risque cardiovasculaire parmi les patientes qui mangeaient moins de graisses saturées, moins de graisses « trans » (voir plus loin), plus de fruits et de végétaux. Ceci nous amènera à insister ultérieurement sur la qualité des graisses dans l'alimentation.

1.2. RÉDUIRE L'APPORT CALORIQUE – AUTRES ALTERNATIVES

Pour terminer avec la réduction des apports caloriques, mentionnons les autres alternatives :

- Celles qui diminuent l'apport en carbo-hydrates, par exemple les régimes proposés d'abord par William Banting en 1860 et repris actuellement sous différents noms (Atkins, Stilman, Proteins power, Lifeplant ...). Ses régimes réduisent considérablement l'apport en carbo-hydrates (à moins de 10 % des calories totales).
- Celles basées sur un faible index glycémique comme par exemple le régime Montignac. L'index glycémique se réfère à la surface sous la courbe des concentrations de glucose après l'absorption d'une portion de nourriture contenant 50 gr de carbo-hydrates. Elle est exprimée en

% de surface par rapport à celle résultant de la même quantité de carbo-hydrates d'un aliment de référence (habituellement le glucose ou le pain blanc). Les aliments riches en fibres solubles ou avec un rapport du contenu d'amylose sur l'amylo-pectine élevé tendent à avoir un index glycémique bas. On parle également de charge glycémique qui est le produit de l'index glycémique et le contenu en carbo-hydrates d'une portion de cette nourriture (mesure plus pratique qui incorpore à la fois un aspect qualitatif et quantitatif des carbo-hydrates consommés).

- Celles basées sur le végétarisme, qui beaucoup a gagné en popularité ces dernières années, à la fois pour des raisons nutritionnelles mais également humanitaires, écologiques et même esthétiques, avec ces variantes (ovo végétarisme, lacto-ovo-végétarisme, etc.). Les régimes végétariens tendent en général à avoir un contenu en cholestérol, en acides gras saturés et en acides gras total plus faible que les régimes non végétariens.

Bien que ces régimes améliorent le profil lipidique, en particulier les triglycérides et le HDL-cholestérol, aucune étude d'intervention n'a étudié l'effet de ces régimes sur le risque cardiovasculaire clinique. En ce qui concerne le végétarisme, deux études d'observation ont été publiées. Dans ce type d'études, on n'intervient pas en changeant le régime alimentaire mais on observe rétrospectivement les événements cliniques chez des personnes ayant adopté spontanément ce type d'alimentation. La « Health Food Shoppers Study » (3) et « Oxford Vegetarian Study » (4) (UK, 11 000 sujets dont 40% végétariens, étudiés depuis 1970, avec 15 ans de *follow-up*) ont montré une réduction non significative de la mortalité cardiovasculaire de -15% (P=0.08) mais pas de différence sur la mortalité globale (ce qui est toujours gênant car cela présuppose l'augmentation d'autres causes de mortalité). La « European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Oxford » ou « EPIC-Oxford » (5) (six ans de *follow-up* chez 55 000 sujets de dix pays européens) a montré aussi une tendance à la baisse de la mortalité cardiovasculaire mais en même temps une tendance à l'augmentation de la mortalité par certains cancers, avec au final, pas de différence en terme de mortalité totale.

2. CHANGER LA QUALITÉ DES GRAISSES

Les acides gras saturés (AGS) ont sans contexte la plus mauvaise influence sur le risque cardio-

vasculaire. Mais la question reste ouverte de savoir par quoi les remplacer : hydrates de carbone, acides gras mono-insaturés (AGM) ou acides gras polyinsaturés (AGPI) (figure 2)?

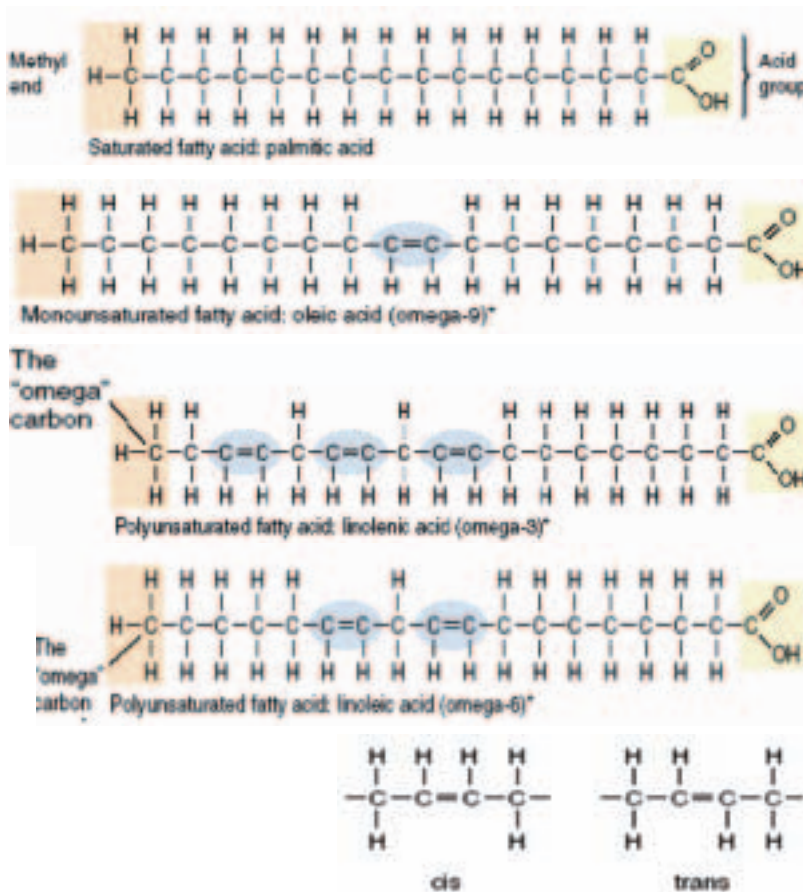
Les acides gras monoinsaturés (AGM) (figure 2), sont contenus notamment dans l'olive et son huile (75 % des lipides sous forme d'acides gras monoinsaturés). Cent grammes d'olives fournissent 8 g à 12 g d'AGM, 100 g d'huile d'olive en fournissent six à huit fois plus.

Rappelons que les acides gras polyinsaturés (AGPI) comprennent les AGPI omega-3 ou n-3 (figure 2) et particulièrement l'acide gras à longue chaîne eicosapentanoïque (ou EPA : 20 : 5 n3) et l'acide gras à longue chaîne docosahexanoïque (ou DHA : 22 : 6 n3) ainsi que les acides gras à chaînes intermédiaires tel que l'acide alpha linoléique (ou ALA : 18 : 3 n3) qui est converti en EPA ou DHA. L'EPA et la DHA sont principalement contenus dans les poissons gras spécialement le saumon et l'anchois (chacun contenant à peu près 1.7 gr de AGPI n-3 par portion de 100 gr), les sardines, le hareng, le maquereau et les truites de lacs. Le ALA est trouvé dans les protéines de soja, les huiles de noix, les amandes, les végétaux de la

famille des salades, etc., ... (6). L'intérêt des AGPI n-3 remonte aux années 1970 quand Dyerberg et ses collaborateurs (7) ont démontré le taux faible de maladies coronariennes chez les esquimaux du Groenland qui s'alimentent principalement en poissons et baleines. L'autre classe majeure des AGPI est représentée par les AGPI n-6 (figure 2). Dans l'alimentation occidentale, la principale source de AGPI n-6 est l'acide linoléique (LA : 18 : 2 n6) qui provient essentiellement de l'huile de tournesol, de maïs et de carthame.

De nombreuses études ont montré que le type de graisse affecte les lipides sanguins à un plus grand degré que la quantité absolue de graisse (figure 3). Les AGS et, (mais à moindre degré) le cholestérol alimentaire aboutissent à une augmentation du cholestérol LDL (8). Au contraire, les AGM et AGPI n-6 améliorent le profil lipidique en abaissant le cholestérol LDL et en augmentant le cholestérol HDL. Ainsi, selon diverses études, le remplacement des AGS par des AGM ou AGPI n-6 plutôt que les hydrates de carbone, permet de faire baisser le cholestérol LDL tout en assurant une baisse des triglycérides et une moindre chute du cholestérol HDL (et non une élévation comme avec les hydrates de carbone) (9).

Figure 2 – Classes d'acides gras.



Acides gras saturés

- Produits animaux (viandes)
- Produits laitiers
- Huiles de palme et de coco

Acides gras monoinsaturés

- Huiles végétales (olive, arachide, colza)

Acides gras polyinsaturés

- Noix, amande
- Huiles végétales (tournesol, carthame)
- Soja
- Poisson gras

Acides gras « Trans »

- Graisses insaturées hydrogenées (margarines, graisses à frire)
- Aliments cuits

Figure 3 – Différentes graisses avec différents effets sur le profil lipidique (effets < 5% !!!).

	TC	LDL	HDL	TG
• Acides gras saturés	↑	↑		
• Acides gras monoinsaturés	↓	↓	(↑)	
• Acides gras polyinsaturés Omega-6	↓	↓	(↓)	
• Acides gras Omega-3	(↓)	(↓)	↑	↓
• Acides gras "Trans"	↑	↑	↓	

Les acides gras de type « trans », dérivés des acides gras insaturés lors du processus d'hydrogénation industriel des huiles végétales (transformation en margarine solide) ou lors de la cuisson des insaturés (friture), sont particulièrement nocifs : augmentation du cholestérol LDL et de la lipoprotéine (a), diminution du cholestérol HDL (10). Par contre, les « trans » naturels tels que les acides linoléiques conjugués (cis 9, trans 11 isomère de l'acide linoléique conjugués : c9,t11-CLA) n'augmentent pas le risque cardiovasculaire et auraient peut-être même des effets bénéfiques comme l'attestent leurs effets sur le profil lipidique et les marqueurs de l'athérosclérose (11, 12).

2.1. ÉTUDES D'INTERVENTIONS AVEC LES AGPI EN GÉNÉRAL

Quelques études d'interventions ont été publiées (13) et ont montré que le régime enrichi en AGPI (sans réduction de l'apport total en graisse qui était de 35% - 46% de l'apport total calorique) diminuait les événements coronariens (de 12% à 44%) sur une période de 5 à 8 ans. La seule étude négative (« The Minnesota Coronary Survey ») l'était probablement par sa période trop courte de *follow-up*.

2.2. ÉTUDES D'INTERVENTIONS AVEC LES AGPI DE TYPE OMEGA-3 ET HUILE DE POISSON

Plus nombreuses sont les études d'intervention avec les AGPI de type omega-3.

Elles ont fait l'objet d'une revue extensive dans ce journal par le professeur Jean-Paul Thissen en 2006 (14). Rappelons d'abord les nombreuses études d'observations qui peuvent se résumer en disant que la consommation de poisson réduit le risque cardiovasculaire à raison de 7% pour chaque 20 grammes de poisson consommé en moyenne par jour (15). Autrement dit, par rapport à une consommation de poisson de moins d'une fois par mois, sa consommation à raison d'une fois par semaine, deux à quatre fois par semaine, ou plus de cinq fois par semaine contribue à une réduction du risque cardiovasculaire de l'ordre de 15%, 23 % et 48% respectivement. Ces conclusions se basent sur des études d'observations toujours sujettes à des biais divers, tel le fait que, dans nos populations occidentales, les personnes qui mangent du poisson (assez coûteux en général) sont souvent plus favorisées socialement et ont d'autres habitudes de vie propices à une bonne santé.

Il existe de nombreuses études d'intervention dont les principales sont l'étude DART (avec un apport supplémentaire de poisson) (16), GISSI-prevenzione (avec 1g/jour de AGPI n-3 sous la forme d'huile de poisson) (17,18) JELIS (1g/jour EPA) (figure 4). Le détail peut être consulté dans la revue du professeur Jean-Paul Thissen. De leurs analyses, il ressort parfois quelques contradictions (toutes celles citées ci-dessus ont toutefois montré un clair bénéfice), ayant conduit aux résultats divergents des deux dernières méta-analyses : L'une concluant au bénéfice (19), l'autre au non bénéfice (20). Ces contradictions s'expliquent toutefois par le fait que le bénéfice se retrouve essentiellement en prévention secondaire (c'est-à-dire chez les patients qui ont déjà eu un problème cardiovasculaire) et surtout dans la période aigüe de l'infarctus, comme l'a bien démontré l'étude GISSI-prevenzione avec un effet perceptible des les trois premiers mois. En fait, on pense que les oméga-3 auraient un effet surtout anti-arythmique via leur modulation des canaux ioniques ou leur inhibition de la production de thromboxane. Il y a toutefois bien d'autres effets bénéfiques tels

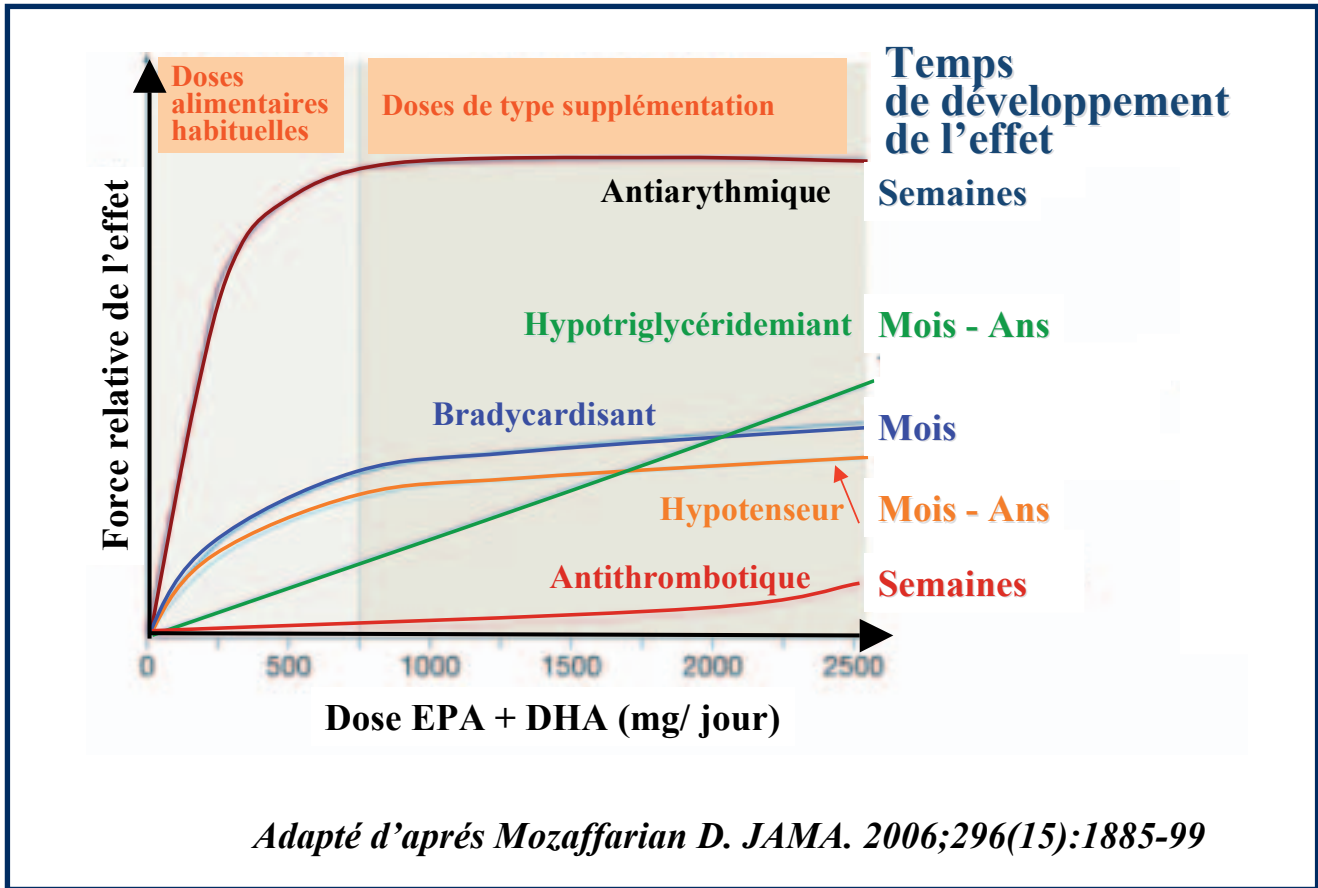
que la réduction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (23) (figure 5).

A doses plus élevées (2 à 4 grammes de AGPI n-3 par jour), les oméga-3 ont aussi un effet hypotriglycéridémiant (figure 5) presque de même amplitude que les fibrates, permettant de réduire les taux de triglycérides de 30-40% même en cas d'hypertriglycéridémies sévères (>500 mg/dL) (21, 22). Il faut noter toutefois une augmentation du taux de cholestérol LDL (de 30%) qui, dans le contexte de la plupart des hypertriglycéridémies sévères, n'est probablement pas très important car les taux de cholestérol LDL initiaux sont alors souvent inférieurs à 100 mg/dL. D'autre part, le traitement de ces hypertriglycéridémies sévères se justifie surtout pour prévenir des accès de pancréatite aigüe. Les effets antithrombotiques parfois décrits avec les oméga-3 ne surviennent quant à eux, qu'à doses très élevées, supérieures à celles nécessaires pour obtenir un effet hypotriglycéridémiant (voir figure) (23) et sont donc négligeables en pratique (figure 5).

Figure 4 – Bénéfice cardiovasculaire et régime enrichi en AGPI n-3.

Etudes	Type d'intervention	Patients	Durée	Résultats
DART	Poisson 2x/sem Versus pas de R/	2033 post-infarctus	2 ans	- 27% IM fatal - 29 % Mortalité
GISSI-Prevezione	1 g/J AGPI n-3 + poisson versus placebo	11324 post- infarctus (<3 mois)	3,5 ans	- 20% Mortalité - 30 % Mort CV - 46 % Mort subite
JELIS	1,8 g/J EPA et statine versus statine seule	18645 hyper-cholesterolémie	4,5 ans	↓ (NS) Mortalité CV globale
SOFA	2 g/J huile de poisson versus huile de tournesol	546 avec ischémie myocardique	1 an	=
Burr et al.		3114 hommes avec angor	9 ans	↑ Mort subite
Raitt et al. In JAMA 2005	2 g/J huile de poisson versus huile d'olive	200 avec défibrillateur placé pour tachycardie/fibrillation ventriculaire, Fraction d'éjection 36%	2 ans	↑ récurrence des fibrillations ventriculaires

Figure 5 – Omega-3 (AGPI n-3) et ses différents effets selon la dose.



Bien que la plupart de ces études aient été faites avec des suppléments, ceci doit certainement encourager la consommation de poisson dans la population. Le spectre de l'intoxication au mercure qui est parfois brandi à contre-courant de cette stratégie doit être relativisé, sachant que le mercure s'accumule surtout chez les poissons prédateurs (donc surtout le requin, mais aussi à un moindre niveau le thon) et beaucoup plus faiblement chez les poissons de consommation plus courante comme la sardine ou le saumon.

Pour arriver à 1 g EPA+DHA/jour, on peut soit consommer 60-90 grammes de saumon, sardine ou maquereau par jour, ou prendre des suppléments sous la forme de capsules d'huile de poisson (attention toutefois à leur teneur qui varie de 300 mg EPA+DHA/gélule comme celles vendues dans les drugstores à 850 mg EPA+DHA/gélule). Une cuillère à soupe d'huile de foie de morue contient 1 g EPA + DHA avec une fois la ration journalière en vitamine D, mais deux fois la ration journalière en vitamine A (attention donc à l'accumulation).

2.3. RÉGIME MÉDITERRANÉEN

Enfin un dernier mot sur le « régime méditerranéen » qui a quelques ressemblances avec la diète enrichie en AGM et en AGPI surtout n-3. Sa popularité repose sur l'étude des sept pays (« seven countries study ») initiée par Ancel Keys en 1950 (24) qui démontrait un taux très bas de maladie cardiovasculaire et une espérance de vie plus longue dans la population de Crète malgré leur apport élevé en graisse. On peut bien sûr douter de l'existence d'un régime méditerranéen proprement dit étant donné la grande variété de cultures dans les pays qui entourent la méditerranée. On admet en général que c'est le régime généralement caractérisé par une abondance de végétaux (fruits et légumes à feuilles vertes), par de l'huile d'olive (ou colza) comme source principale de graisses, par un apport modérément élevé en poisson, par un apport relativement bas en viande (boeuf, mouton, porc, remplacé par volaille), en beurre et crème (remplacé éventuellement par une margarine de composition identique à l'huile d'olive,) et par une consommation modérée de vin.

L'étude d'intervention qui a consacré ce type de régime est la « Lyon Diet Heart Study » (25) incluant 605 patients juste après la survenue d'un infarctus du myocarde, randomisés en régime méditerranéen *versus* le régime habituellement conseillé en post-infarctus (figure 6). Après quatre ans, les évènements cliniques étudiés (mortalité cardiaque et IM non fatal) étaient au nombre de 14 en cas de régime méditerranéen et de 44 évènements en cas de régime habituel. L'autre bonne nouvelle était qu'après quatre ans, la compliance était encore excellente dans le groupe de patients suivant le régime méditerranéen. Le pourcentage de réduction, même s'il paraît important doit être nuancé par l'intervalle de confiance très large (et donc la faible précision) qui lui est associé en raison du faible nombre d'évènements (14 *versus* 44) (figure 6). On ne peut donc pas la comparer (et en tout cas pas revendiquer un effet bénéfique supérieur) aux interventions médicamenteuses où la réduction de l'ordre de 30% est nettement plus précise vu le nombre plus grand de patients (plus de 2000) et la reproductibilité de cette mesure par des multiples études. Mais ces résultats sont très encourageants et ont été confirmés par une étude prospective sur 22 000 individus en Grèce (26), par l' « EPIC-Elderly study group » chez des patients en post

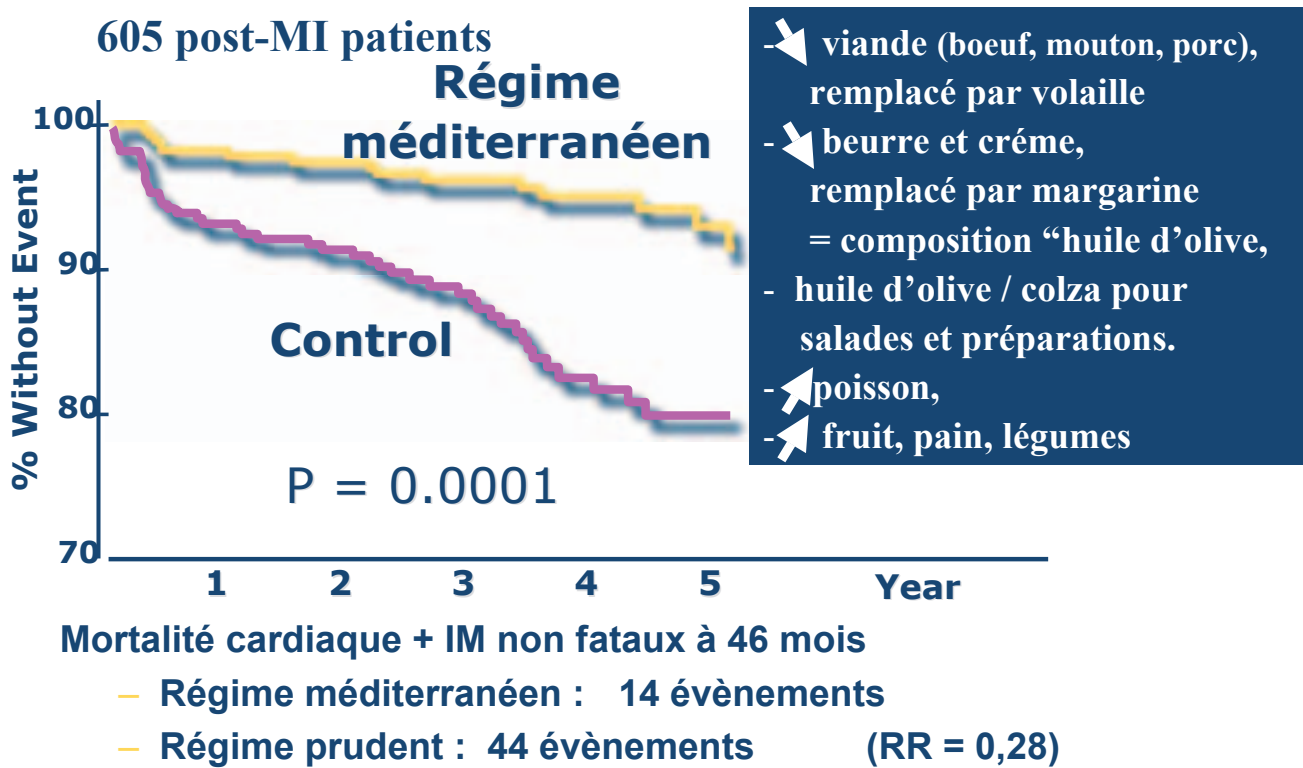
infarctus (27) et par la « Indo-Mediterranean Diet Heart Study » en Asie du Sud (28).

À quoi doit-on le succès de ce régime méditerranéen ? À la variété des interventions bénéfiques simultanées (augmentation des bons acides gras (poisson, huile d'olive), des fibres et substances anti-oxydantes (fruits, légumes), etc (29). Ainsi, pour chaque « deux points d'adhérence supplémentaires » aux composants du régime méditerranéen, on réduit de 25 % la mortalité globale (26, 27).

3. UNE ÉTUDE RÉCENTE COMPARANT RÉGIMES MÉDITERRANÉEN, PAUVRE EN HYDRATE DE CARBONE ET PAUVRE EN GRAISSE

Enfin, une étude très récente résume un peu la situation, la *Dietary Intervention Randomized Controlled Trial* (DIRECT) (30), menée avec l'aide d'un diététicien dans le cadre du lieu de travail en Israël entre juillet 2005 et juin 2007 (cohorte de 322 sujets ; âge moyen = 52 ans et IMC moyen = 31, 27% traité avec des médicaments hypolipémiants)

Figure 6 – Etude d'intervention du régime méditerranéen (Lyon, Diet Heart Study).



D'après de Lorgeril M, et al. *Circulation*. 1999;99:779-785.

a comparé les effets d'un régime méditerranéen, d'un régime pauvre en hydrates de carbone (20 g de CHO par jour pendant les deux premiers mois puis augmentation jusqu'à un maximum de 120 g par jour) et un régime pauvre en graisses (consommation d'énergie à 1500 kcal/jour pour les femmes et à 1800 kcal/jour pour les hommes, 30% des calories provenant des graisses). Alors que les participants ont réduit la quantité journalière totale de calories dans les mêmes proportions, la perte de poids nette obtenue après deux ans avec le régime pauvre en graisses n'a été que de 2,9 kg, contre 4,4 kg avec le régime méditerranéen et 4,7 kg avec le régime pauvre en hydrates de carbone. À côté de ces améliorations de poids, on notait des variations d'effet au niveau des profils lipidiques. Les améliorations les plus marquées des taux de cholestérol HDL se produisaient avec le régime pauvre en hydrates de carbone (respectivement + 8 mg/dL versus + 6 pour les autres), celles des taux de triglycérides avec le régime méditerranéen ou pauvre en hydrates de carbone (- 22 à -24 mg/dL), celles des taux de cholestérol LDL avec le régime méditerranéen (-6 mg/dL). Des modifications favorables de la glycémie à jeun étaient aussi associées au régime méditerranéen. Ce qui permet de conclure qu'un seul régime ne convient pas à tout le monde et que pour identifier le régime susceptible d'agir le mieux pour des patients individuels, il faut tenir compte non seulement des préférences individuelles et de l'histoire des régimes (échecs) mais aussi des objectifs métaboliques. Quel que soit le choix, il faut encourager le patient à respecter sa propre stratégie diététique et à être suivi par son ou sa diététicien(ne) ou médecin

4. PROTÉINES DE SOJA ET LES ISOFLAVONES

Les protéines de soja et les isoflavones qui leur sont souvent naturellement associées ont montré un effet sur l'abaissement du cholestérol. Une des dernières méta-analyses montre que les protéines de soja contenant de l'isoflavone étaient associées à une réduction du cholestérol LDL de l'ordre de 3 %, une augmentation du cholestérol HDL de 1.5 % et une diminution des triglycérides de 5 % (31). Il n'est pas facile actuellement de savoir si l'effet réducteur du cholestérol est lié à la protéine de soja elle-même ou aux isoflavones. Toutefois, des études réalisées avec des protéines de soja sans isoflavone ou avec de l'isoflavone pure (32) montrent que les protéines de soja sont majoritairement en cause dans l'abaissement du cholestérol LDL et que les isoflavones ne contribuent

seulement que pour une moindre part. Il n'existe actuellement aucune étude d'intervention évaluant l'effet d'un apport de protéines de soja sur les événements cardio-vasculaires.

5. LES STÉROLS VÉGÉTAUX

Les stérols de plantes (ou phytostérols) ainsi que leur contrepartie saturée, les stanols, ont été reconnus pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Une méta analyse des études randomisées de margarines poly-insaturées avec ou sans stérol/stanol ajouté démontre une relation dose-réponse entre l'apport en stérol/stanol végétal et la réduction du cholestérol LDL jusqu'à une dose de 2 gr. De manière générale, à la dose recommandée de 2 g par jour, la réduction du cholestérol LDL est de l'ordre de 14 % chez les patients au-dessus de 50 ans et de l'ordre de 9% chez les patients de moins de 50 ans (33). Les effets hypocholestérolémiants des stérols/stanols sont probablement liés à un déplacement du cholestérol à partir des micelles intestinales avec comme résultat une diminution de l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire et biliaire.

Il n'y a pas d'étude d'intervention examinant les effets cardiovasculaires cliniques des stérols ou des stanols végétaux. Pas mal de discussions courent toujours pour savoir si un apport en ces stérols végétaux pourrait effectivement contribuer à un bénéfice ou, au contraire, pourrait avoir un effet délétère sur la paroi artérielle. Cette discussion est alimentée par trois arguments à l'encontre des stérols végétaux. D'abord, il existe une maladie génétique très rare (1/1.000.000), la « sitostérolémie familiale ») caractérisée biologiquement par une élévation importante des taux sanguins de stérols végétaux. Cette maladie s'accompagne de maladies cardiovasculaires précoces avec même un développement de xanthomes tendineux, malgré des taux souvent normaux de cholestérol. Ensuite, des phytostérols ont été détectés dans les plaques d'athérome dans deux études (34, 35). Enfin, des études épidémiologiques ont démontrés une association entre taux élevés de stérols végétaux et maladies cardiovasculaires (36). Notons toutefois, que les taux de stérols dans la sitostérolémie familiale sont extrêmement élevés (11% des stérols sanguins total contre moins de 1 % normalement), que la présence de phytostérols dans les plaques d'athérome n'a été détectée que dans deux études et que les dosages des stérols végétaux restent extrêmement compliqués. De plus, d'autres études épidémiologiques plus larges sont venues contredire les premières,

notamment l'EPIC-Norfolk Population Study en 2007 (37) qui ont montré plutôt un effet neutre et l'étude LASA en 2008 (N = 1240) (38) qui a montré une association plutôt bénéfique entre concentration des stérols végétaux et les maladies cardiovasculaires. D'autres études ont aussi montré un effet positif sur la compli-ance carotidienne (39) et sur la fonction endothéliale (40). Le débat reste donc ouvert. Actuellement, il n'y a en tout cas pas de message particulier de précaution des autorités de santé, excepté pour les femmes enceintes et les jeunes enfants (parce il y a un léger risque de réduction en vitamines liposolubles telles que les caroténoïdes).

trés par de nombreuses études d'intervention, n'encouragent pas le médecin à s'éterniser trop longtemps en conseils diététiques et en effort de persuasion pour changer le style de vie de son patient. D'autre part, face aux effets visibles sur le cholestérol LDL rapides et hors de proportions des statines comparés à ceux d'un régime, le patient relâche bien souvent son observance diététique dès qu'il prend un médicament qui peut nettoyer les écarts à son contrat diététique. Cette réaction toute humaine se comprend bien puisqu'elle implique moins de sacrifices. Toutefois, il y a trois raisons de poursuivre ou de réinstaurer un traitement diététique correct chez un patient traité. Les voici (figure 7).

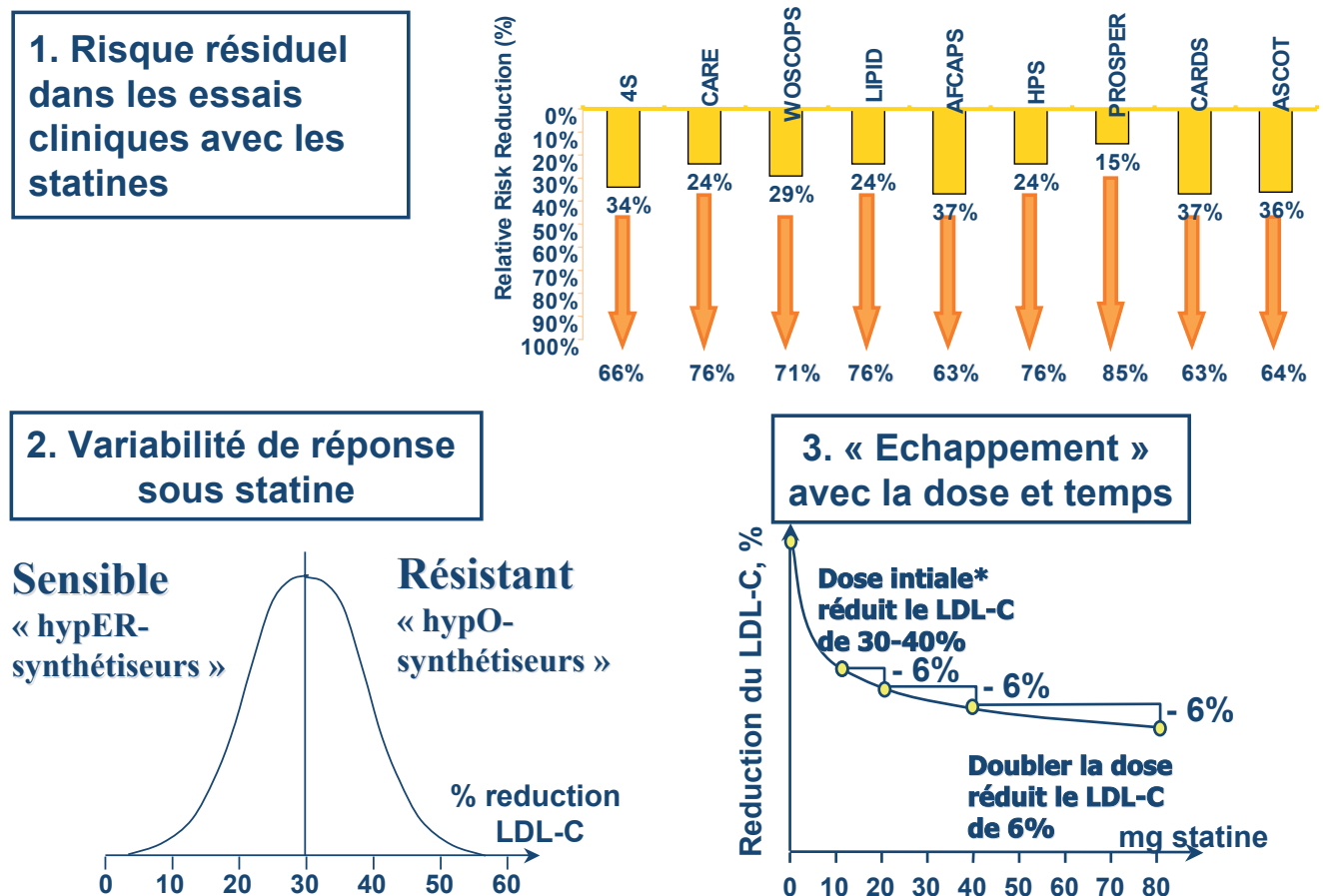
6. LA DIÉTÉTIQUE AU SECOURS DES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les conseils diététiques sont le traitement de base des maladies cardiovasculaires. Il n'en est pas moins vrai que les bénéfices cardiovasculaires importants et rapides des statines, bien démon-

6.1. LE RISQUE RÉSIDUEL MALGRÉ LES STATINES

La première est que, même si les statines réduisent le risque cardiovasculaire de 20-30%, ils ne le réduisent pas complètement. C'est ce qu'on appelle le risque résiduel qui reste donc de l'ordre de 80%. Pour corriger ce risque, il convient d'agir sur le

Figure 7 – Trois problèmes avec les statines.



plus possible d'autres facteurs parmi lesquels le taux de cholestérol HDL et de triglycérides qui sont très dépendant du style de vie de l'individu, mais aussi, via une approche plus méditerranéenne de l'alimentation, dont on sait le rôle additionnel à celui des statines. Ainsi par exemple, dans l'étude « COMBOS », la combinaison de 4 grammes par jour d'omega-3 avec un traitement par statine chez 254 patients hypertriglycéridémiques a montré, par rapport à la statine seules une plus grande réduction des triglycérides (30% *versus* 6%) et une plus grande augmentation du taux du cholestérol HDL (3,4% *versus* 1,2%) sans différence des taux de cholestérol LDL (41). Une autre étude comparant un traitement par statine, un régime méditerranéen et une combinaison des deux, montrait que par rapport aux traitements ou au régime seul, la combinaison des deux offrait un effet additionnel sur le profil lipidique (↓ LDL-C, ↑ HDL-C, ↓ triglycérides). Aucune étude d'intervention n'a cependant jusqu'à présent évalué l'effet clinique cardiovasculaire de ces associations (42).

6.2. VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE ET ÉCHAPPEMENT DE L'EFFET HYPOCHOLESTÉROLÉMIANT DES STATINES AVEC LE TEMPS ET LA DOSE

Les deux autres raisons de poursuivre ou de réinstaurer un traitement diététique correct sont intrinsèques à l'effet des statines sur le cholestérol LDL.

L'effet sur le taux de cholestérol LDL varie fortement d'un individu à l'autre, en partie du

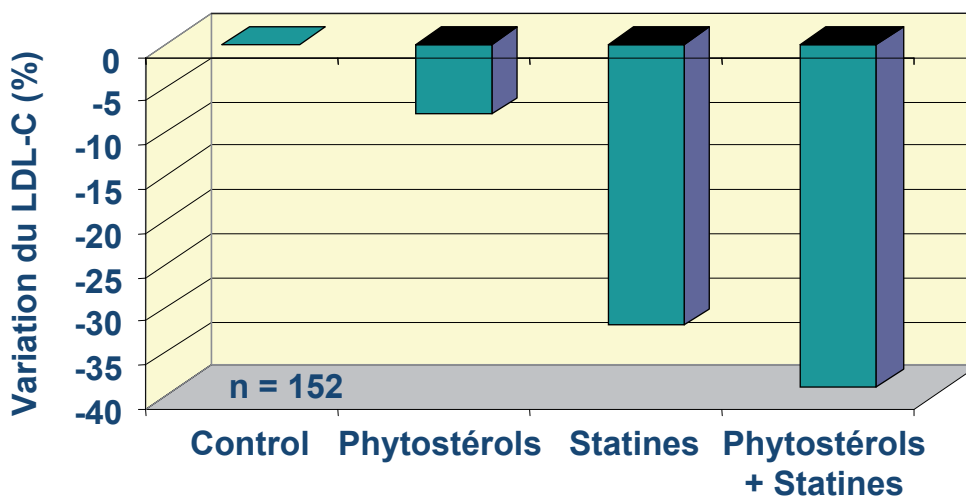
fait qu'il existe, dans la population, des individus « hyper synthétiseurs » qui répondent donc bien à l'action inhibitrice des statines sur la synthèse, mais aussi des individus « hyperabsorbeurs » qui doivent leurs taux élevés de cholestérol non à une hyperproduction mais une hyperabsorption de leur cholestérol alimentaire (43).

D'autre part, il y a un « échappement avec la dose et le temps ». Alors que la dose initiale de statine (exemple 20 mg de simvastatine) résulte en une réduction appréciable de cholestérol LDL (de l'ordre de 35% pour simvastatine 20 mg), un doublement de la dose n'entraîne plus qu'une réduction additionnelle de 6% (simvastatine 40 mg : 41% ; 80 mg : 47%). À cette faible performance du doublement s'ajoute une augmentation, cette fois linéaire, des effets secondaires, et un effet hypocholestérolémiant qui s'atténue avec le temps. Ceci est dû en partie au fait que les statines en inhibant la synthèse, produisent, par *feedback*, une progressive augmentation de l'absorption intestinale du cholestérol.

Il y a donc un grand intérêt à agir au niveau de l'intestin en inhibant cette absorption du cholestérol. Une façon pharmacologique de procéder est d'utiliser l'ézétimibe (Ezetrol®), un médicament agissant spécifiquement sur le canal d'entrée du cholestérol intestinal. Mais il faut savoir que les stanols agissent de même sur l'absorption et peuvent donc potentialiser l'effet hypocholestérolémiant des statines (44) (figure 8). De même, chez des patients traités par statines, les fibres solubles comme le psyllium (apport de 3 gr/jour) (figure

Figure 8 – Potentialiser l'effet des statines sur la réduction du LDL-C avec les stérols et stanols végétaux.

Solutions : inhiber l'absorption Avec STEROL / STANOL



D'après Simons LA et al, *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 737-740.

9) résultent en une réduction de l'ordre de 6% de cholestérol LDL équivalente donc à un doublement de la dose de ces statines (45). On voit l'intérêt d'une telle approche chez des patients ne tolérant pas les doses élevées de statines, mais cela vaut également chez les autres.

7. CONCLUSIONS

Il faut encourager les mesures en faveur de la santé cardiovasculaire, notamment par le biais d'une alimentation équilibrée, pauvre en acides gras saturés et riche en fibres solubles et légumes (figure 10). Retenons aussi que l'effet d'une alimentation équilibrée ou des suppléments ne se résument pas simplement à la correction du profil lipidique (qui comme nous l'avons vu est souvent minime) mais s'étend bien au-delà, par ses effets sur des facteurs non mesurables en routine.

Nous sommes actuellement confrontés à traiter en priorité les patients à haut risque cardiovasculaire. Chez ces patients, nous sommes souvent amenés à prescrire rapidement des médicaments tels que les statines. Gardons à l'esprit que la diététique peut les aider à encore réduire leur taux de cholestérol LDL ou, indépendamment de ce taux, leur risque résiduel en associant de

bonnes habitudes à leurs traitements médicamenteux.

La solution la plus radicale pour éradiquer le risque cardiovasculaire serait vraisemblablement d'arriver le plus tôt possible au cours de sa vie à atteindre des valeurs de LDL cholestérol en dessous de 70-80 mg/dL accompagné d'une bonne hygiène de vie, d'un poids idéal, d'une activité physique, d'une absence de toxiques (tabagisme) et d'une alimentation équilibrée. On a découvert dans la population des individus porteurs de mutations sur un gène, appelé PCSK9 qui avaient, dès la naissance, des taux très bas de cholestérol LDL (en moyenne 70 mg/dL). Ces individus ne développent pratiquement pas de maladie cardiovasculaire au cours de leur vie (46).

Ainsi donc, dans la population asymptomatique, même à risque faible, des conseils diététiques devrait se focaliser à essayer de réduire au mieux les taux de cholestérol LDL (en dessous de 115 mg/dL et, même, si possible plus bas) en éliminant au mieux toutes les habitudes nocives entre autres la consommation excessive d'acides gras saturés ou « trans ». Dans ce rôle, la diététicienne ou le médecin reste la personne la mieux à même d'initier et d'entretenir les bonnes habitudes d'un bon équilibre alimentaire.

Figure 9 – Potentialiser l'effet des statines sur la réduction du LDL-C. Le psyllium.

Solutions : inhiber l'absorption avec PSYLLIUM (ou Fibres végétales)

Lipid variable	Simvastatin 10 mg (n=23)	Simvastatin 10 mg plus psyllium (n=23)	Simvastatin 20 mg (n=22)
Total cholesterol	-57	-66	-61
LDL cholesterol	-55	-63	-63
HDL cholesterol	2	-3	4
Triglycerides	-23	-17	-8

D'après Moreyra AE et al. Arch Intern Med 2005; 165:1161-1166.

Figure 10 – Recommandations diététiques.

Recommandations diététiques

- **Conseiller une alimentation la plus variée possible**
- **Adapter l'apport calorique pour corriger la prise de poids**
- **Encourager les fruits et légumes (5-6 portions par jour), céréales et pain complet, le poisson (spécialement les poissons gras), les viandes maigres (poulet, lapin, veau) et les produits laitiers pauvres en graisses (lait demi-écrémé, fromage maigre) (Régime méditerranéen !)**
- **Remplacer les graisses saturées avec les aliments ci-dessus et avec des graisses mono- ou poly-insaturées d'origine marine ou végétale de façon à réduire l'apport en graisse totale à moins de 30% dont moins de 1/3 en graisses saturées.**

REMERCIEMENTS

Je remercie mademoiselle Hélène Bauwens de l'Observatoire de la Santé du Hainaut pour m'avoir communiqué les données sur la consommation en Belgique ainsi que le professeur Jean-Paul Thissen pour la relecture du texte et ses remarques pertinentes pour en améliorer le contenu.



RÉFÉRENCES

1. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC : Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; **166** : 285-293.
2. Howard BV, Van Horn L, Hsia J *et al.* : Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors : a meta-analysis of randomized controlled trials Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease : the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006; **295(6)** : 655-66.
3. Key TJ, Thorogood M, Appleby PN, Burr ML : Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health conscious people : results of a 17 year follow up. *BMJ.* 1996; **313(7060)** : 775-9.
4. Thorogood M, Mann J, Appleby P, McPherson K : Risk of death from cancer and ischaemic heart disease in meat and non-meat eaters. *BMJ.* 1994; **308** : 1667-1670.
5. Key TJ, Appleby PN, Davey GK, Allen NE, Spencer EA, Travis RC : Mortality in British vegetarians : review and preliminary results from EPIC-Oxford. *Clin Nutr.* 2003; **78** : 533S-538S.
6. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, Elmer PJ, Stewart PW, Ershow A *et al.*; DELTA Investigators. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile : studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr.* 2007; **86** : 1611-20.
7. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR : Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet.* 1978; **2(8081)** : 117-9.
8. Walden CE, Retzlaff BM, Buck BL, McCann BS, Knopp RH : Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. *Thromb Vasc Biol.* 1997; **17** : 375-382.
9. Gardner CD, Kraemer HC : Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; **15(11)** : 1917-27.
10. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ : Effects of different forms of dietary hydrogenated fats on serum lipoprotein cholesterol levels. Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Schaefer EJ. *N Engl J Med.* 1999; **340** : 1933-1940.
11. Tricon S, Burdge GC, Jones EL, Russell JJ, El-Khazen S, Moretti E *et al.* : Effects of dairy products naturally enriched with cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr.* 2006, **83** : 744-53.

12. Valeille K, Gripois D, Blouquit MF, Souidi M, Riottot M, Bouthegourd JC *et al.* : Lipid atherogenic risk markers can be more favourably influenced by the cis-9,trans-11-octadecadienoate isomer than a conjugated linoleic acid mixture or fish oil in hamsters. *Br J Nutr.* 2004; **91** : 191-9.
13. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Binkoski AE : Polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health. *Nutr Rev.* 2004; **62(11)** : 414-26.
14. Thissen JP : Les oméga-3 : Mythe ou réalité ? *Louvain Med.* 2006 ; **125 (9)** : S332-S328.
15. He-K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P : Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality : a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004; **109(22)** : 2705-2711.
16. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM *et al.* : Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction : diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989; **2** : 757-761.
17. GISSI-Prevenzione Investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999; **354** : 447-455.
18. Marchioli R, Barzi F, Bomba E *et al.* GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction : time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation.* 2002; **105** : 1897-1903.
19. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC : Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality : a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005; **165** : 725-730.
20. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ *et al.* : Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer : systematic review. *BMJ.* 2006; **332** : 752-760.
21. Harris WS, Bulchandani D : Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol.* 2006; **17** : 387-393.
22. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, Shachter NS, Windsor SL, Adams M *et al.* : Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk.* 1997; **4** : 385-391.
23. Mozaffarian D, Rimm EB, Mozaffarian D : Fish intake, contaminants, and human health : evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; **296(15)** : 1885-1899.
24. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R *et al.* : The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986; **124(6)** : 903-915.
25. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N : Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction : final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999; **99** : 779-785.
26. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D : Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003; **348(26)** : 2599-2608.
27. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T *et al.* : Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction : the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol.* 2007; **22(12)** : 871-881.
28. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS *et al.* : Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) : a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2002; **360(9344)** : 1455-1461.
29. Martínez-González MA, Alonso A, Fernández-Jarne E, de Irala J : What is protective in the Mediterranean diet? *Atherosclerosis.* 2003; **166** : 405-407.
30. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y *et al.* : Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008; **359(3)** : 229-241.
31. Zhan S & Ho SC : Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutrition.* 2005. **81** : 397-408.
32. Sack FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M; American Heart Association Nutrition Committee : Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health : an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.* 2006; **113** :1034-1044.
33. Law MR : Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.* 2000 ; **320(7238)** : 861-4.
34. Mellies MJ, Ishikawa TT, Glueck CJ, Bove K, Morrison J : Phytosterols in aortic tissue in adults and infants. *J Lab Clin Med.* 1976; **88** : 914-921.
35. Miettinen TA, Railo M, Lepäntalo M, Gylling H : Plant sterols in serum and in atherosclerotic plaques of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; **45** : 1794-1801.
36. Assmann G, Cullen P, Erbey J, Ramey DR, Kannenberg F, Schulte H : Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men : results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; **16(1)** : 13-21.
37. Pinedo S, Vissers MN, von Bergmann K, Elharchaoui K, Lütjohann D, Luben R *et al.* : Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease : the prospective EPIC-Norfolk Population Study. *J Lipid Res.* 2007; **48(1)** : 139-144.
38. Fassbender K, Lütjohann D, Dik MG, Bremmer M, König J, Walter S *et al.* : Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk--the LASA study. *Atherosclerosis.* 2008; **196(1)** : 283-288.
39. Raitakar OT, Salo P, Ahotupa M : Carotid artery compliance in users of plant stanol ester margarine. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2008; **62** : 218-224.
40. De Jong : Effect of long term plant sterol or stanol ester consumption on endothelial function and arterial stiffness in patients on statin treatment. *Atherosclerosis (Suppl).* 2007; **8** : 1.
41. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators : Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients : an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007; **29(7)** : 1354-67.
42. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Rönnemaa T : Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; **287(5)** : 598-605.
43. Pisciotto L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R *et al.* : Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis.* 2007; **194** : e116-e122.
44. Simons LA : Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am. J Cardiol.* 2002; **90** : 737-740.
45. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A : Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med.* 2005; **165** : 1161-1166.
46. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH : Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006; **354(12)** : 1264-72.