Maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires restent la principale cause de mortalité en Suisse, malgré un recul du nombre des décès de 21,6% entre 1980 et 2006. Sur les 61'000 décès annuels en Suisse, environ 37% sont dus à ces maladies (situation 2L007[i]).

En médecine humaine, l'appellation *maladie cardio-vasculaire* n'est pas utilisée de manière unifiée. En général, ces termes comprennent la plupart des maladies du cœur et des artères, mais pas celles des systèmes veineux et lymphatique. Souvent, les affections inflammatoires des artères ne sont pas inclues, contrairement aux inflammations du cœur. Les défauts congénitaux du cœur sont généralement compris.
Parfois, l'expression est utilisée uniquement pour les affections résultant de l'athérosclérose et des facteurs à risque comme le diabète, le tabagisme, le manque d'activité physique, le surpoids, stress, etc. Dans le présent article, nous nous en tiendrons à cette définition.
Au niveau du système circulatoire, l'Office fédéral de la statistique dans sa statistique des décès, entreprend le classement suivant[ii]:

Causes de décès	m.	f.	total
Système circulatoire	10'107	12'506	22613
toutes les maladies du cœur	7'871	9'306	17'177
ischémie du myocarde	4'637	4'398	9'035
maladies des vaisseaux cérébraux	1'585	2'540	4'125

Infarctus du myocarde et attaque cérébrale

Dans pratiquement tous les cas, les deux maladies sont provoquées par une obturation athérosclérotique d'une artère. Dans le cas de l'infarctus du myocarde par rétrécissement ou obturation d'une artère coronarienne, pour l'attaque cérébrale par obturation de l'une des deux carotides internes (Arteriae carotis). La cause ou l'infarctus lui-même sont mondialement appelés "coronary disease".
A la base des deux maladies, on trouve l'athérosclérose, modification maladive des parois des artères qui réduit le diamètre intérieur et peut subitement provoquer une obturation totale.

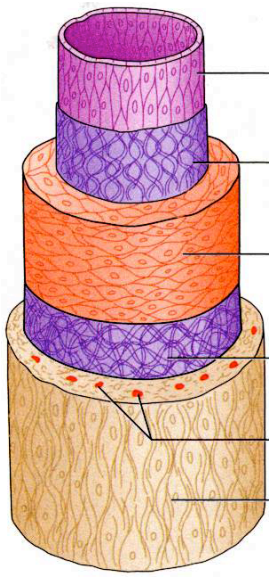


Illustration 1: Paroi d'une carotide[iii]. *La paroi se compose de trois couches: intima, media et adventice. L'intima est formée de plusieurs couches de cellules endothéliales, et est séparée par une membrane élastique de la media formée de plusieurs couches de cellules de musculature lisse. L'adventice est formée de tissus conjonctif léger et permet la fixation du vaisseau dans les tissus environnants. Les cellules endothéliales remplissent des fonctions importantes. Elles garantissent, non seulement le transfert de substances du sang vers les tissus, mais participent également au manitien du tonus du vaisseau. A l'augmentation de la pression, l'endothélium peut réagir par une production de monoxyde d'azote (NO) et provoquer ainsi une vasodilatation. L'endothélium intact a, en outre, la propriété d'empêcher l'adhésion de leucocytes et de protéines, et de former en même temps des médiateurs antithrombiques.*

Version de la médecine officielle pour l'athérogénèse

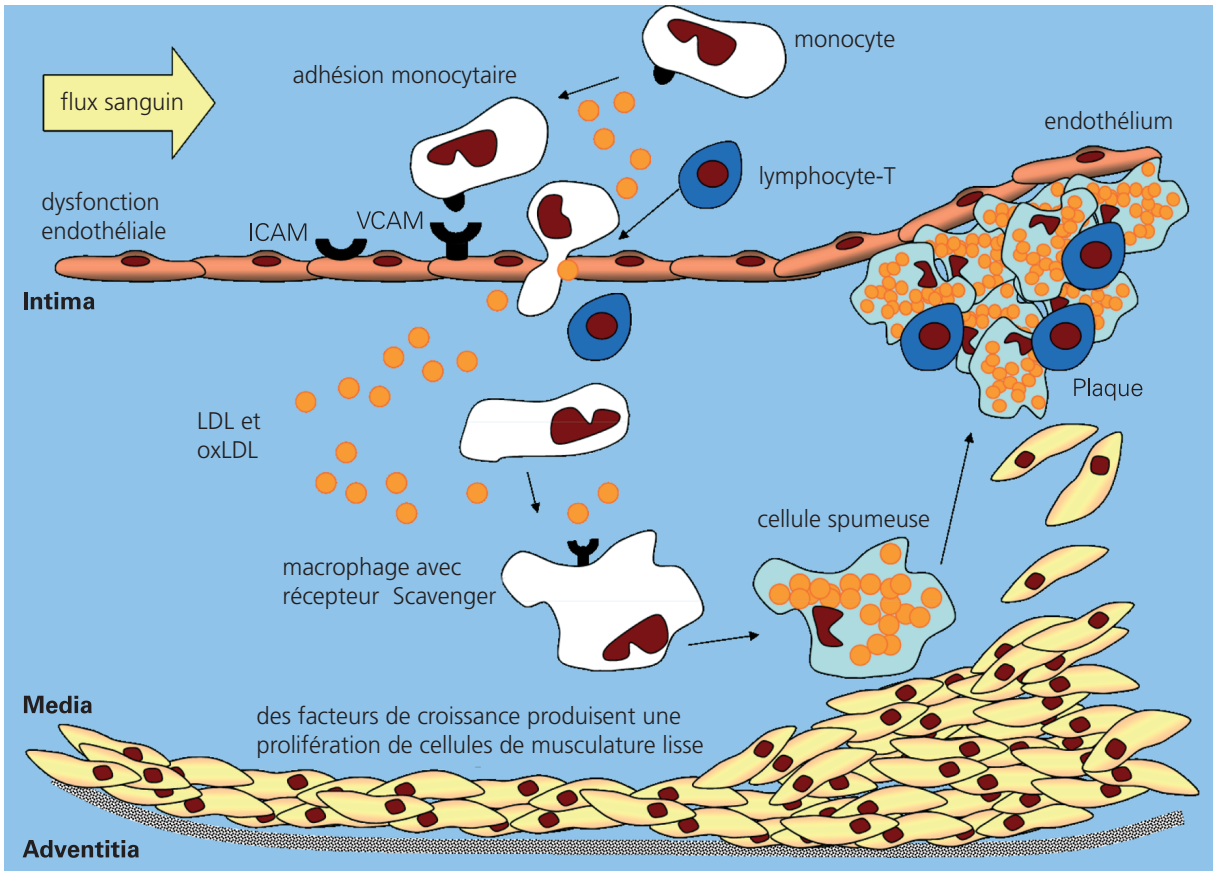
Nous avons vu qu'à la suite d'athérosclérose, des coronaropathies, suivies d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, mais aussi d'ischémie* cérébrale ou de maladies des vaisseaux périphériques, peuvent se développer.
L'accumulation de lipides au niveau de l'intima* à la suite d'une hypercholestérolémie, respectivement le dépôt de LDL oxydé est un processus pathologique clé de l'athérosclérose en général, mais aussi des

maladies coronariennes et de l'infarctus du myocarde. L'augmentation du LDL, respectivement du cholestérol total et l'abaissement des HDL sont les facteurs les plus importants menant à l'athérosclérose. Mais d'autres facteurs à risque contribuent à la pathologie, notamment l'hypertension artérielle, le diabète, l'infarctus du myocarde dans la famille, les triglycérides, le tabagisme. L'âge joue également un rôle important. Ces facteurs font partie du système PROCAM évaluations du risque, à l'aide duquel on peut calculer le risque pour un événement cardiovasculaire grave dans les dix prochaines années (pour PROCAM voir p. ex. source).

Illustration 2: La formation de plaques athérosclérotiesiv

En cas de dysfonctionnement endothélial, les cellules endothéliales produisent des molécules d'adhésion intracellulaires (ICAM) et vasculaires(VCAM). Grâce à ces molécules, des monocytes, lymphocytes-T et des lipoprotéines quittent le sang et pénètrent dans les régions subendothéliales. Les monocytes s'y spécialisent en macrophages et absorbent sans retenue des LDL grâce au récepteur Scavenger ("récepteur de nettoyage") pour muter en cellules spumeuses chargées de graisses. Les cellules endothéliales et les monocytes libèrent des facteurs de croissance qui stimulent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la Media. Finalement se forment des plaques rétrécissant les artères (à droite).

A la base de toute modification athérosclérotique se retrouve une lésion de l'endothélium vasculaire ce qui provoque un manque de cellules endothéliales avec augmentation de la perméabilité et de l'adhésivité et, finalement, la formation de plaques (voir illustration 2). Les plaques sont des dépôts graisseux pouvant développer une maladie thrombo-embolique, à la suite de leur détachement. Les causes favorisant un dysfonctionnement endothélial ne sont toutefois pas encore clairement identifiées. Mais les acides gras non saturés libres semblent jouer un rôle décisif. Ils activent une enzyme qui provoque une augmentation de la destruction de cellules endothéliales (apoptose), créant ainsi une lésion de l'endothélium. Dès lors, l'endothélium ne se comporte plus de manière antiadhésive (voir texte illustration 1), mais forme même des molécules d'adhésion telles des sélectines, des molécules d'adhésion intracellulaires (ICAM) ou des molécules d'adhésion cellulaires vasculaires (VCAM). Finalement, des monocytes* et des lymphocytes-T traversent l'endothélium blessé, pénètrent dans les régions subendothéliales (entre Intima et Media) et s'y développent. Cette infiltration est favorisée, entre autres, par des lipoprotéines telles des LDL oxydés (oxLDL) ou des LDL chimiquement modifiés. L'endothélium blessé n'est plus en mesure de produire NO, ce qui provoque une vasoconstriction supplémentaire.



Les processus qui s'ensuivent sont visibles sur l'illustration 2. Les monocytes se différencient en macrophages munis de récepteurs Scavenger* à leur surface. Ces derniers permettent une absorption illimitée de lipoprotéines et les macrophages se transforment en cellules spumeuses. Par la libération de facteurs de croissance et le dépôt de thrombocytes, le processus est accentué et le vaisseau est rétréci encore davantage. Un noyau nécrotique recouvert d'une coiffe fibreuse se forme dans la paroi vasculaire. En cas de coiffe instable ou de rupture subite de la plaque, des substances prothrombiques* arrivent dans le vaisseau sanguin, provoquant une obturation ou une embolie*.
La pathophysiologie de l'athérosclérose est donc très complexe et a de multiples causes, mais le cholestérol semble jouer un rôle important. De nombreux documents empiriques démontrent la corrélation entre concentration plasmatique de cholestérol et LDL, par rapport au nombre de maladies et accidents cardio-vasculaires. Ceci n'est pas valable pour les accidents vasculaires cérébraux qui sont en corrélation étroite avec l'hypertension artérielle. Un taux sanguin élevé en HDL est toutefois positif, car les HDL absorbent du cholestérol libre. Une augmentation de la concentration de HDL de 1 mg/dl réduit le risque cardio-vasculaire relatif de 2 à 3 pour-cent. Le risque total individuel résulte d'un grand nombre de facteurs qui sont évalués selon divers concepts[v].

Le concept de Mayence de l'athérogénèse

Les processus précités sont la théorie de la médecine officielle. Il existe aussi une antithèse connue sous le nom de Modèle de Mayence. Selon ce modèle, l'athérosclérose se produirait par du LDL "échoué" et qui, dans la paroi vasculaire, libère du cholestérol. La possibilité de ce dépôt de LDL sur la paroi augmenterait avec une hypertension artérielle. La présence massive de LDL serait néanmoins la cause principale du développement de l'athérosclérose. Cette affection pourrait donc être évitée par des concentrations faibles en LDL de moins de 100 mg/dl. En outre, ce modèle met en doute l'importance de xoLDL. La modification enzymatique de LDL[v] serait plutôt décisive. La protéine est scindée, les esters du cholestérol sont hydrolysés et toute la matière se reforme en d'importantes boules. Cet LDL modifié par des enzymes (E-LDL) est ensuite absorbé par des macrophages pour dégénérer en cellules spumeuses.

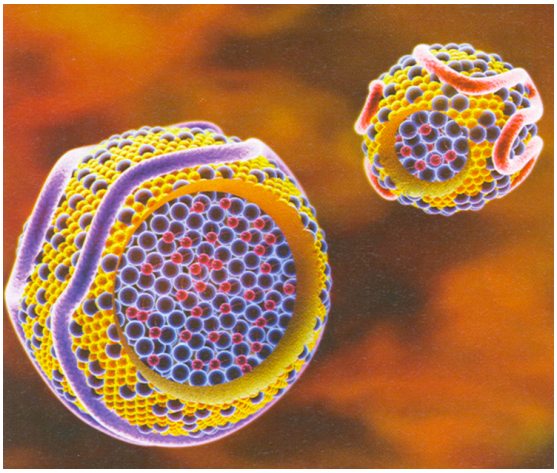


Illustration 3: Les deux transporteurs de cholestérol[vi].
Le grand LDL riche en lipides Ø: 20 nm et le petit HDL, pauvre en lipides Ø: 8 nm

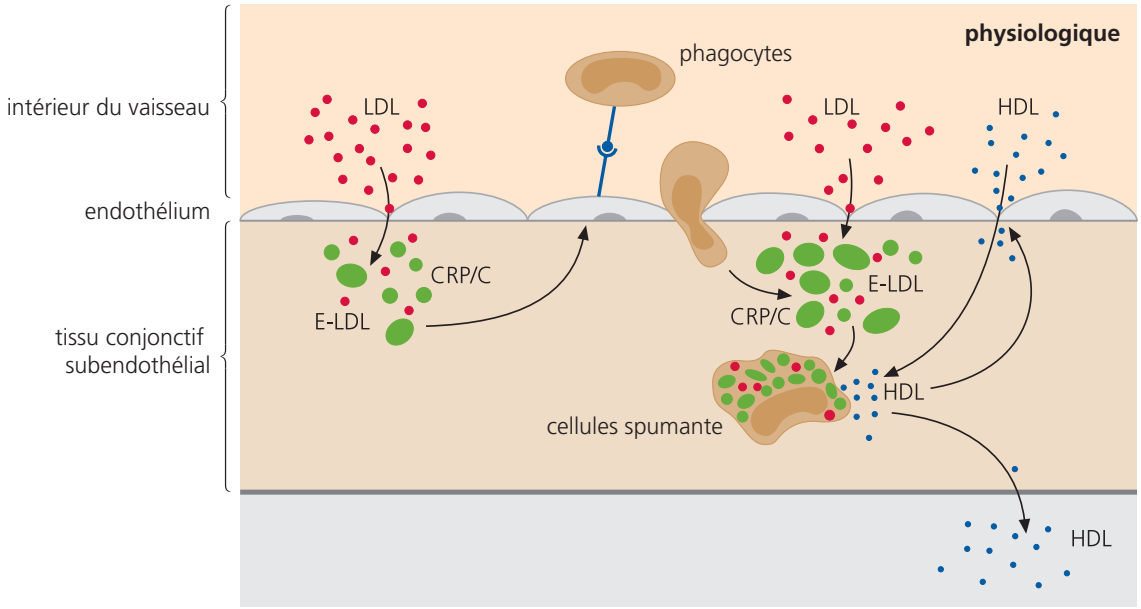


Illustration 4: Processus physiologique de la transformation enzymatique de LDL[vii]

La décomposition enzymatique de LDL est non seulement judicieuse, mais aussi nécessaire. Ainsi la molécule développe des propriétés activatrices de complément et elle peut en même temps être reconnue et phagocytée par les phagocytes mobilisés. Du sang, le LDL passe par l'endothélium dans le tissu subendothélial de la paroi vasculaire. Le LDL y est dé- et restructuré en grandes particules (E-LDL) qui attirent des phagocytes qui les phagocytent. Dans les conditions physiologiques, la cellule spumante décompose le LDL et libère du cholestérol. Ce dernier est retransporté par le HDL à travers la Lamina (ici en vert) dans le tissu, ou à travers l'endothélium dans le sang pour être évacué vers le foie.*

Le mécanisme représenté dans l'illustration 4 fonctionne généralement bien. Le E-LDL est donc uniquement un danger pour la santé quand le système est surchargé,
→si une trop grande quantité de LDL se trouve dans le sang,
trop de LDL est "pressé" dans le tissu subendothélial à la suite d'hypertension artérielle et
→si trop peu de HDL est à disposition pour le retransport du cholestérol.
Contrairement à la thèse officielle de l'athérogénèse, l'hypothèse du modèle de Mayence dit que la machine de transport LDL-cholestérol fonctionne la vie durant, car de faibles quantités de LDL pénètrent aussi dans le tissu subendothélial sous condition normale (physiologique). Cette pénétration se fait surtout aux endroits où le flux sanguin n'est pas laminaire (flux régulier) et quand les parois sont exposées à de fortes pressions. L'athérosclérose se forme donc uniquement si les mécanismes de transport LDL-cholestérol sont surchargés par des taux plasmatiques trop élevés en LDL, par de l'hypertension artérielle et un retransport (élimination) réduit/entravé à la suite de taux sanguins trop bas en HDL.

Contrairement à la thèse officielle de l'athérogénèse, l'hypothèse du modèle de Mayence dit que la machine de transport LDL-cholestérol fonctionne la vie durant, car de faibles quantités de LDL pénètrent aussi dans le tissu subendothélial sous condition normale (physiologique). Cette pénétration se fait surtout aux endroits où le flux sanguin n'est pas laminaire (flux régulier) et quand les parois sont exposées à de fortes pressions. L'athérosclérose se forme donc uniquement si les mécanismes de transport LDL-cholestérol sont surchargés par des taux plasmatiques trop élevés en LDL, par de l'hypertension artérielle et un retransport (élimination) réduit/entravé à la suite de taux sanguins trop bas en HDL.

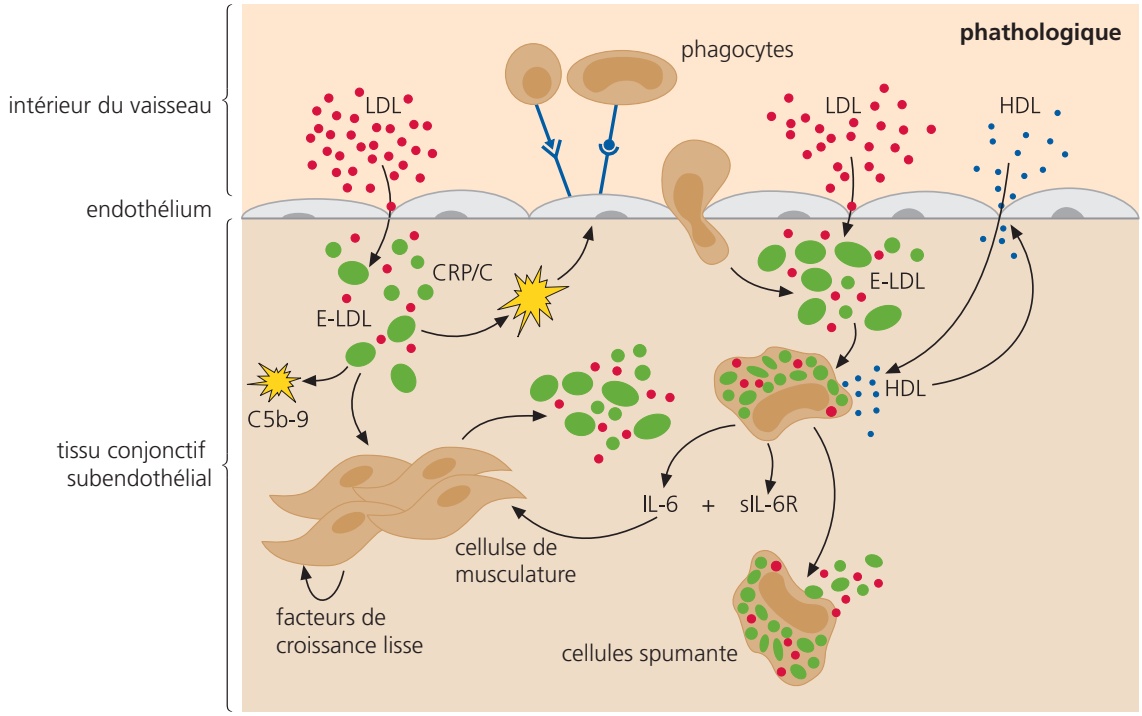


Illustration 5: Processus pathologique de la transformation enzymatique de LDL[vii]
Si trop de LDL arrive dans le tissu subendothélial, le processus physiologique est surchargé (illustration 4). Les cellules spumantes surchargées en LDL produisent l'interleukine 6 (voir cytokines) qui provoque des inflammations et déclenche à son tour la formation de la protéine C-réactive (CRP)*. De grandes quantités d'acides gras et de cholestérol libres sont scindées du E-LDL ce qui produit un effet inflammatoire et cytotoxique par l'induction d'autres cytokines, respectivement par activation du système du complément (C5b-9). Il y a donc développement d'inflammation chronique avec participation active des cellules musculaires lisses à proximité.*

La conclusion la plus importante à tirer: abaisser le LDL. Cet objectif peut être atteint par plus d'activité physique, du sport et une alimentation équilibrée, surtout en mangeant moins.

A ce sujet, la Commission fédérale de l'alimentation de l'OFSP pense qu'une réduction des acides gras saturés de 12 à 16 atomes de carbone provoquerait un abaissement du cholestérol LDL, réduisant ainsi le risque de maladies athérosclérotiques. La Commission recommande donc une absorption journalière d'acides gras saturés de moins de 10% de l'énergie consommée. Une réduction peut être obtenue en diminuant l'apport en graisses animales et en graisses de pâtisserie dans l'alimentation de tous les jours[viii].

Prévention primaire des accidents cardiaques et cérébraux

En se basant sur les mécanismes de l'athérogénèse – découverts ces dernières années seulement – des modèles de thérapie nouveaux peuvent être développés. Ils ont pour objectif de protéger les cellules endothéliales et d'entraver ainsi l'athérogénèse.
Les facteurs de risque sont largement connus: alimentation malsaine, manque d'activité physique et tabagisme. C'est là que doit commencer la prévention primaire des maladies cardio-vasculaires. Il est absolument prouvé que 20 minutes d'activité physique par jour réduit la mortalité en cas de maladies coronaires de presque 30%. Chez les hommes de plus de 65 ans sans maladies cardio-vasculaires, 3,2 km de marche par jour abaisse la mortalité totale de 50%, et chez les femmes post-ménopausées, 2 km de marche chaque jour abaisse le risque de maladies cardio-vasculaires de 30%[ix]. Une activité physique modérée mais régulière exerce donc un effet cardioprotecteur: meilleure irrigation sanguine des organes, profil plasmalipidique amélioré, réduction du stress oxydatif et amélioration des fonctions endothéliales. En outre, une activité physique régulière réduit:
la résistance à l'insuline
la pression artérielle
la fréquence cardiaque
le poids corporel à long terme
et elle augmente le débit cardiaque à la minute*.
Comment peut-on mesurer une "activité physique modérée"? La règle de la fréquence cardiaque maximale individuelle est un bon indicateur selon la formule:
"220 moins l'âge x 80%" [ix]
Pour une personne de 60 ans en bonne santé, cela signifie un pouls de 128. Le temps d'activité minimal est de 10 minutes. Reste à préciser qu'une activité sportive intensive n'améliorerait pas l'effet de manière significative.
La prévention médicamenteuse est généralement le domaine du médecin. Pourtant en auto-médication,

en plus des mesures diététiques telles huiles de poissons et vitamines, quelques bonnes possibilités existent.
Les extraits d'aubépine sont utilisés depuis des siècles pour le traitement des maladies cardiaques, respectivement le traitement des symptômes dus à l'athérosclérose tels perte de mémoire, manque d'entrain, manque de concentration, vertiges, fatigue.
En cas de diminution du potentiel physique suite à la diminution de la force cardiaque, les extraits de crataegus ont fait leur preuve. Leur effet est dû aux oligomères procyanidiques et aux flavonoïdes. Les premiers renforcent plutôt le métabolisme du myocarde, alors que les seconds favorisent plutôt l'irrigation sanguine. Voici les effets résultant d'études cliniques sur l'efficacité de l'aubépine (faites, entre autres, avec la préparation Faros® 300 dragées)[x]:
positif inotrope: augmentation de la force de contraction du myocarde grâce aux oligomères procyanidiques renforcés par les flavonoïdes;
anti-arythmique: l'extrait d'aubépine améliore le métabolisme énergétique du myocarde et agit positivement sur le rythme cardiaque;
vasodilatateur: l'irrigation sanguine coronarienne et du myocarde est stimulée par divers mécanismes biochimiques, tandis que la résistance vasculaire périphérique est abaissée.
De récents travaux ont démontré que l'extrait d'aubépine présente, entre autres, un effet cardioprotecteur, antioxydatif et hypolipidémiant.
La liste D comprend de nombreuses préparations pouvant être utilisées dans le domaine "Troubles dus à l'artériosclérose". Des préparations à monosubstance à base d'ail (p. ex. Vogel capsules à l'ail®, Phytopharma®, Dragées à l'ail) ou de ginkgo (p. ex. Geriaforce®, Sanapens®, Symfona®, Tebofortin®) en font partie, tout comme la combinaison avec d'autres drogues telles p. ex. crataegus, passiflore, ginseng. Voici quelques exemples d'associations: Arterioforce®, Arterosan®, Phytomed® ail/aubépine, Triallin®.
Selon une méta-analyse, l'ail peut abaisser les valeurs LDL jusqu'à 10%. Cet effet dépend de la composition de l'extrait.
Des fibres solubles peuvent réduire l'absorption du cholestérol et abaisser le taux de LDL d'environ 6%, alors que le soja ne baisse les valeurs LDL et de cholestérol que de 5% environ[v].

Le rôle des acides gras sur l'athérosclérose[xi] [xii]

On rendait traditionnellement les graisses alimentaires, surtout les acides gras saturés (AGS) responsables de l'effet négatif sur le risque de maladies cardiaques athérosclérotique.
Selon une méta-analyse sur plus de 60 études (source citée dans xi), les acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne influencent de manière différenciée les lipoprotéines du sérum. Ainsi l'acide laurique (C 12:0) provoque l'augmentation la plus forte du taux de cholestérolémie parmi les acides gras, mais pour la plus grande partie, par l'augmentation de cholestérol HDL. La plus forte augmentation des valeurs LDL est due au myristate (C 14:0) et au palmitate (C 16:0).
Par rapport à l'oléate, le stéarate (C 18:0) est neutre dans l'effet sur le cholestérol LDL. Si 17% de l'apport énergétique total est fourni par des AGS, le cholestérol LDL dans le sang augmente de 4,1% (source citée dans xi).
Outre l'effet d'augmentation du cholestérol LDL, les AGS ont aussi un effet bénéfique, augmentant le cholestérol HDL. Cet effet diminue avec les longues chaînes et est inexistant pour le stéarate (source citée dans xi). L'augmentation du rapport cholestérol total/cholestérol HDL, un indicateur pour le risque cardiaque, est le plus marqué pour le palmitate (source citée dans xi).
Même si l'effet d'augmentation de LDL par les AGS n'est pas mis en cause, seules quelques études épidémiologiques ont démontré un rapport entre apport en AGS et la disposition aux maladies cardiaques coronariennes, lorsque les AGS ont été remplacés par des acides gras non saturés, (source citée dans xi).
Deux vastes études (source citée dans xi) ont démontré que l'apport d'aliments à teneur lipidique réduite s'est avéré être une bonne mesure préventive.
Le remplacement des acides gras saturés par des acides gras polyinsaturés dans l'alimentation réduit le taux de cholestérol LDL dans le sang, mais aussi l'agrégation des plaquettes et les dysfonctionnements endothéliaux. Ces effets sont probablement responsables de la réduction du risque de maladies coronariennes, d'attaque cérébrale et d'hypertension artérielle (source citée dans xi). Ces constatations et d'autres doivent être interprétées dans le sens que le rapport entre acides gras saturés et maladies coronariennes n'est pas uniquement dû à leur influence sur les lipoprotéines dans le sang, mais aussi à d'autres mécanismes comme ceux précités.
Si seulement les 5% des AGS de l'énergie absorbée sont remplacés par des acides gras non saturés, le risque de maladies coronariennes diminue de 42%. En revanche, si les 5% de l'énergie pris sous forme d'hydrates de carbones sont remplacés par des AGS, le risque d'une maladie coronarienne augmente de 17%. Le remplacement des AGS par des acides gras mono- ou polyinsaturés s'est avéré plus efficace pour la réduction des maladies cardiaques coronariennes que la réduction de l'apport total des graisses (source citée dans xi).
Mais ces derniers temps, des mises en garde ont été émises contre une trop forte réduction (à moins de 30%) de l'apport en corps gras, et donc en acides gras saturés. (source citée dans xi).

artériosclérose	Terme général englobant l'ensemble des modifications de la paroi artérielle. Le terme *sclérose* signifie durcissement; il se forme à la suite de dépôts lipidiques dans l'intima* du vaisseau.
athérosclérose	Athérome = bouillie sébacée. Par rapport aux dépôts lipidiques dans l'intima* du vaisseau.
protéine C-réactive	= CRP (C-Reactive Protein); part du système immunitaire. Fait partie des protéines de la phase aiguë (protéines dont la concentration dans le sang augmente en cas de maladie infectieuse); elle peut activer le complément*; dans le foie, la production de CRP est activée le plus fortement par l'interleukine 6.
cytokines	Terme général pour un grand nombre de substances de l'organisme (peptides) activées par des cellules-T ou d'autres cellules libérées comme réponse immunitaire naturelle et spécifique. Les interleukines, l'interféron, des facteurs de croissance de la moelle osseuse font, entre autres, partie des cytokines.
embolie	Obstruction aiguë du lumen d'un vaisseau par un caillot (Embolus).
intima (de vaisseau)	Aussi Tunica intima. La couche endothéliale intérieure lisse d'un vaisseau artériel, veineux ou lymphatique.
débit cardiaque/minute	La quantité de sang expulsée par le cœur en une minute.
ischémie	Anémie locale d'un tissu à la suite d'un apport insuffisant ou nul en sang artériel; est provoquée, entre autres, par le rétrécissement ou l'obstruction d'un vaisseau.
complément	Désignation des 20 protéines sériques formant chez les mammifères le système du complément; elles sont libérées en série par protolyse limitée, afin d'inactiver des corps étrangers ayant pénétré dans le corps. Les facteurs activés du complément sont des protéases hautement spécifiques. La tâche principale est l'élimination de germes pathogènes par phagocytose, mobilisation de cellules immunitaires et lyse (voir dossier de formation "Allergies et antihistaminiques").
macrophages	Ce sont les cellules mobiles à grande longévité du système monocytaire; elles sont issues des monocytes* du sang. En coopération avec les macrophages fixes, elles forment le système des phagocytes mononucléaires. Ces cellules sont richement dotées de lysosomes (organelles cellulaires avec des enzymes de digestion) et ont la faculté, entre autres, de phagocyter et d'emmagasiner de petits corps étrangers ou des déchets cellulaires.
monocytes	Ce sont les plus grandes cellules mononucléaires du sang; ils font partie des leucocytes. Ils peuvent se différencier en macrophages*.
prothrombique	favorisant la coagulation
récepteur Scavenger	Récepteur responsable de l'absorption non contrôlée de molécules LDL transformées/modifiées par des macrophages*.

En conséquence, si la quantité d'hydrates de carbone dans l'alimentation augmente, les lipoprotéines dans le sang peuvent augmenter aussi et le cholestérol HDL baisser à cause de ce trop grand apport en hydrates de carbone, ce qui accroît le risque athérosclérotique.

Dans une méta-analyse publiée récemment dans le British Medical Journal[xiii], des effets cardioprotecteurs de l'huile de poisson ont pu être prouvés. Selon cette étude, le taux de mortalité a pu être abaissé de 20% par l'huile de poisson. Cette étude a également démontré que le taux de mortalité total et l'apparition d'arythmies n'ont pas pu être influencés par l'huile de poisson. Selon cette étude, le dosage optimal pour l'huile de poisson ne peut pas être défini.

Conclusion

Selon la thèse de la médecine officielle, l'athérosclérose est à considérer comme affection à cause multiple. Selon le modèle de Mayence, elle est à cause unique et peut être évitée par la réduction des concentrations en LDL.

L'athérosclérose est en corrélation avec d'autres facteurs de risque. L'indice athérogène est de grande importance (rapport des concentrations LDL/HDL). Il devrait être de 3 au maximum[v]. Un des facteurs les plus importants est l'obésité avec de la graisse viscérale.
Une activité physique régulière et plus d'endurance exerce un effet positif tout en prévenant le risque de maladie cardio-vasculaire.
Avec un régime méditerranéen, les valeurs LDL peuvent être abaissées de 10% environ.
Les fibres solubles telles que l'ail et le soja peuvent abaisser de manière modérée les taux de graisses sanguines.

Dr Rolando Geiser, directeur service scientifique ASD / trad.: P. Rebetez

---

Med.Mo.Pharm., 29, 356 (2006) Nr. 10

[viii] OFSP – Résumé: Les graisses dans la nutrition, recommandations nutritionnelles de la commission fédérale de l'alimentation (2006) http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/05207/05211/index.html?lang=fr (consulté juillet 2009)

[ix] s: Primärprophylaxe von Herz- und Hirninfarkt, DAZ, 146,103 (2006) Nr. 12

[x] Schlenger, R.: Crataegus-Extrakt beeinflusst die kardiale Mortalität positiv, DAZ, 147, 36 (2007) Nr. 21

[xi] OFSP – Résumé: Les graisses dans la nutrition, recommandations nutritionnelles de la commission fédérale de l'alimentation (2006) http://www.bag.admin.ch/themen/ernaehrung_bewegung/05207/05211/index.html?lang=fr (consulté juillet 2009)

[xii] voir également d-inside No 3/09 et 6/09

[xiii] Leòn, H., et al.: Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: Systematic review, BMJ 338,118-152 (2009)